

Aus dem Institut für Physiologische Chemie
der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
und aus der Behringwerke AG, unter Anleitung von
Prof. Dr. phil. H. G. Schwick

ÜBER DIE RADIOIMMUNOLOGISCHE BESTIMMUNG
VON PARATHORMON: METHODISCHE UNTERSUCHUNG
UND PLASMAPROTEINSTUDIEN BEIM PRIMÄREN
HYPERPARATHYREOIDISMUS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanbiologie
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von —

PETER SIMMONS
—
aus Melbourne, Australien

Marburg 1973
—

Aus dem Institut für Physiologische Chemie
der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
und aus der Behringwerke AG, unter Anleitung von
Prof. Dr. phil. H. G. Schwick

ÜBER DIE RADIOIMMUNOLOGISCHE BESTIMMUNG
VON PARATHORMON: METHODISCHE UNTERSUCHUNG
UND PLASMAPROTEINSTUDIEN BEIM PRIMÄREN
HYPERPARATHYREOIDISMUS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanbiologie
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

PETER SIMMONS
aus Melbourne, Australien

Marburg 1973

Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 17.12.1973.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.



Dekan: Prof. Dr. med. H. Cepen
Referent: Prof. Dr. H.G. Schwick
Coreferent: Prof. Dr. med. Weinges

I N H A L T

A	<u>EINLEITUNG</u>	Übersicht über das Parathormon (PTH)	
	Abkürzungen	Seite	1
	1. Geschichte		2
	2. Anatomie		19
	3. Histologie und Embryologie		22
	4. Physiologie		29
	5. Chemie		66
	6. Kontrolle der Ausschüttung		71
	7. Stoffwechsel/Abbau		76
	8. Extraktion und Isolierung		78
	9. Quantitative Bestimmung		80
	10. Antiserum-Gewinnung		89
	11. Funktionsstörungen		92
	12. Anhang: Tabellen und Abbildungen		148
B	<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>		169
	1. Isolierung und Reinigung des PTH		170
	2. Antiserum-Gewinnung		174
	3. Markierung des PTH		184
	4. Radioimmunoassay für PTH		190
	5. Quantitative Studien bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus		198
C	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>		202
D	<u>LITERATUR</u>		203



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553805_0054

A EINLEITUNG

Parathormon - eine Übersicht

ABKÜRZUNGEN

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
CAMP	zyklisches 3', 5'-Adenosinmonophosphat
CT	Kalzitonin
DBCAMP	Dibutylderivat von CAMP
EDTA	Äthylendiamintetraacetat
EGTA	Bisoxäthylennitrilotetraacetat
HoPT	Hypoparathyreoidismus
HPT	Hyperparathyreoidismus
HVL	Hypophysenvorderlappen
IEP	Immunelektrophorese
MSH	Melanotropin
NAD	Nicotinamidadenin-dinucleotid
NADH	s. NAD
NADP	NAD-phosphat
NADPH	s. NADP
PAS	P-Aminosalicylsäure
PsHoPT	Pseudohypoparathyreoidismus
PsHPT	Pseudohyperparathyreoidismus
PsPsHoPT	Pseudopseudohypoparathyreoidismus
PTE	Parathormonextrakt
PTH	Parathormon
PTX-	parathyreoidektomierte-
RIA	Radioimmunassay
STH	Somatotropin
TPN	Triphosphonukleotid
TPTX-	thyreoparathyreoidektomierte
USP	United States Pharmacopoeia
25-OH-D ₃	25-Hydroxycholecalciferol
1,25-(OH) ₂ -D ₃	1,25 Dihydroxycholecalciferol

Vor der Nebenschilddrüsen-Ära (-1850)

Die erste Beschreibung des Phänomens, das heute als Hyperparathyreoidismus (HPT) bezeichnet wird, stammt wahrscheinlich von BEVAN und wurde 1743 veröffentlicht (zit. JONES⁴⁵⁰ 1955). Während dieser Ära wurden bereits Thyreoidektomien ausgeführt, ohne daß die Nebenschilddrüsen bereits als selbständiges Organ erkannt waren. Der erste Hinweis kam von RAYNAUD^{747a} im Jahre 1835, der bei Hunden nach der Entfernung der Schilddrüse, die auch die Nebenschilddrüse einschloß, eine Tetanie beobachtete.

Die deskriptive Ära der Nebenschilddrüsen-Forschung (1850-1909)

Nach der verfügbaren Literatur wurden die Nebenschilddrüsen möglicherweise zuerst von ALBERS⁷ (1839) mit Sicherheit aber von OWEN⁶⁵² (1850) bei seiner Sektion eines im Londoner Zoo gestorbenen indischen Rhinoceros entdeckt. Er beschrieb das Organ wie folgt:

" ein kleiner, kompakter und gelber Drüsenkörper,
der an der Schilddrüse hing, wo die Adern
herauskommen ".

Dieser konservierte Teil des Rhinoceros ist noch im Museum des Royal College of Surgeons zu sehen. OWEN schrieb diesem Körper keine besondere Funktion zu.

Nach Veröffentlichungen in den Jahren 1851 und 1864 von REMAK⁷⁵⁶ respektive VIRCHOW⁹¹⁶ sowie SANDSTROM⁷⁹⁰ (1880) kann angenommen werden, daß die beiden ersten Autoren auch die Nebenschilddrüsen zufällig entdeckten. Dessen ungeachtet wird historisch zumeist dem Norweger SANDSTROM⁷⁹⁰ die Entdeckung der Nebenschilddrüsen zugeschrieben. Als Medizinstudent in Uppsala fand er die äußeren Humanebenschilddrüsen. Er beschrieb die äußeren Nebenschilddrüsen (III) beim Pferd, Ochsen, Hunden, Katzen und Kaninchen und glaubte, daß diese Drüsen embryonale Rudimente der Schilddrüsen wären. Die Drüsen wurden von ihm "Glandulae parathyreoidea" genannt. Der Name "Nebenschilddrüsen" wurde laut CAVE³¹ (1953) zuerst von VASSALE u. GENERALE⁹¹³ (1896) angewandt.

Die gleichen Drüsen wurden 1881 von BABER⁵¹ und 1887 von MAURER⁵⁷⁴ erneut dargestellt. Obgleich er keinen Beweis für die spätere Entwicklung der Drüsen zum Thyreoidgewebe liefern konnte, betrachtete BABER die Drüsen als "nicht entwickelte Teile" der Schilddrüse.

Die Beobachtung der Zusammenhänge von Tetanie und Schilddrüsenexstirpation begann mit den Namen WÜLFLE⁹⁵¹ (1879) und WEIB⁹²⁹ (1880). Letzterer beschrieb drei Fälle, bei denen es nach Strumektomie zu typischen tetanischen Anfällen kam. SCHIFF⁸²⁸ bewies dann 1884, daß bestimmte Tierarten nach Thyreoidektomie eine Tetanie entwickeln.

Bereits im Jahre 1891 wurden von VON RECKLINGHAUSEN⁷⁴⁸ in Strassburg die dem HPT zugehörigen Skelettveränderungen zuerst beschrieben. Im selben Jahre entdeckte GLEY³²⁰ beim Kaninchen die Nebenschilddrüsen wieder. In den folgenden Jahren bis 1897 widmete er viel Zeit und Mühe der Erforschung der Physiologie der Nebenschilddrüsen. Im Gegensatz zu der damals weit verbreiteten Anschauung, daß Thyreoidektomien bei ausgewachsenen Kaninchen (Nagern) keine Kachexie auslösen, stellte er die Behauptung auf, daß Schilddrüsenexstirpationen bei Kaninchen zum Tode führen, wenn man eine "thyroidectomie complète" (GLEY) ausführt, d.h. nicht nur wie bisher die Schilddrüse, sondern auch die beim Kaninchen getrennt von der Schilddrüse gelegenen Nebenschilddrüsen entfernt.

Obwohl ZERLINSKA⁹⁶⁴ 1894 bereits die embryologischen Lappchen in der Schilddrüse beschrieb, die nicht mit den WÖFLERSCHEN⁹⁵² (1880) Zellhaufen zu verwechseln sind, wurden die anatomischen und physiologischen Unterschiede der Nebenschilddrüsen zuerst 1895 von KOHN⁴⁸⁴ mitgeteilt. Im selben Jahre gelang VASSALE und GENERALE⁹¹³ der Nachweis, daß Schilddrüsenexstirpationen im Tierversuch dann zur Tetanie führen, wenn auch die Epithelkörperchen mitentfernt werden, die bei Tieren häufig in der Schilddrüse eingeschlossen liegen. Durch Untersuchungen von WELSH^{935, 936} (1898) wurden die Befunde von KOHN unterstützt. Trotzdem fanden die Erkenntnisse nicht unmittelbar allgemeine Anerkennung.

Im Jahre 1898 besserte MOUSSU⁵⁹⁴ die experimentelle Tetanie bei verschiedenen Tierarten durch einen wässrigen Extrakt der Nebenschilddrüsen.

Die embryologische Entwicklung der Drüsen wurde 1897 von
TOURNEAUX und VERDUN³⁸⁵ beschrieben. Trotzdem behauptete
KISCHI⁴⁷⁸ (1904), daß die Nebenschilddrüsen embryonales
Thyreoidgewebe seien, das sich unter gewissen Bedingungen
ausdifferenziere. Eine ausgezeichnete anatomische Beschreibung
der vier Nebenschilddrüsen des Menschen lieferte MACCALLUM⁵⁴²
(1906); er bewies, daß sie im Fettanteil des Areolargewebes
liegen, getrennt von der zentralen Kapsel der Schilddrüse.
GROSCHUFF³⁴⁴ (1896) glaubte auch auf Grund ausgedehnter
embryologischer Untersuchungen, daß Nebenschilddrüsen und
Schilddrüse nicht identisch sind. Nichtsdestoweniger wurden
noch bis 1907 die Drüsen als mögliche Quellen des Schild-
drüsenorgans betrachtet^{277,278}.

Im Jahre 1891 teilte HORSLEY⁴²⁴ die verschiedenen Tierarten
nach den Ausfallerscheinungen, die er nach Thyreoidektomie
beobachtete, in Klassen ein. Fleischfresser entwickelten
eine akute Tetanie sehr viel schneller, und es ging ihnen
auch schlechter als Pflanzenfressern. Die Unterschiede
erklärte er mit der unterschiedlichen Ernährungsart. Diese
Theorie von HORSLEY wurde durch die Beobachtungen von
BREISACHER¹⁰⁴ (1903) belegt: Hunde, die vor und nach der
Thyreoidektomie Fleischdiät bekamen, litten schwerer und
starben schneller als die mit Milch ernährten Tiere. Diese
Beobachtungen wurden mehrfach bestätigt⁶⁹ und die
schädlichen Wirkungen von Fleisch der Bildung von giftigen
Proteinstoffwechsel-Endprodukten zugeschrieben, die in
Abwesenheit der Nebenschilddrüsen nicht abgebaut werden
konnten. Die günstigen Effekte der Milch wurden dem Vor-
kommen von Entgiftungsstoffen oder von Sekreten der Neben-

schilddrüsen zugeschrieben⁹⁵.

1897 erkannten VASSALE und GENERALE⁹¹³ die ursächlichen Beziehungen zwischen der Tetanie und den Nebenschilddrüsen. Thyreoidektomien, die ohne die Erhaltung der Nebenschilddrüsen ausgeführt wurden, hatten diese Beziehungen zuvor verdeckt. LOEB⁵³⁸ fand, daß bei intravenöser Injektion von Oxalat das Kalzium im Blute abfällt und eine Tetanie auftritt.

Eine Verbindung zwischen einem Parathyreoidtumor und einer Osteitis fibrosa cystica generalisata (Recklinghausensche Krankheit) wurde 1903 von ASHKANAZY³⁶ in Königsberg vermutet. Der Autor betrachtete allerdings die Nebenschilddrüsen-Hypertrophie als Folge der Knochenkrankheit.

1903 kam JEANDELIZE⁴⁴² nach einer umfassenden Studie zu der Meinung, daß die Nebenschilddrüsen unabhängige Organe sind. Zum gleichen Ergebnis kam ERDHEIM^{250,251} (1906) in Wien, indem er zeigte, daß bei Tieren mit Tetanie keine Nebenschilddrüsen zu finden waren. ERDHEIM²⁵³ beschrieb im Jahre 1907 auch drei Fälle von Osteomalacie, bei denen die Nebenschilddrüsen hyperplastisch waren. Daraufhin machte man die Beobachtung, daß die nervösen Erscheinungen nach Parathyreoidektomie in einer Beziehung zum Serumkalziumspiegel stehen^{543,544}.

Im Jahre 1908 beseitigten PARHON und URECHIE⁶⁶³ Tetanien durch die intravenöse Anwendung von Kalzium.

Die PARATHORMONEXTRAKT-ÄRA (1909-1935)

Bis zum Jahre 1935 wurden zahlreiche relativ wirksame Extrakte der Drüsen hergestellt; Parathyreoidektomien wurden für die Behandlung des Hyperparathyreoidismus ausgeführt, die moderne Phase der Parathyreoid-Forschung hatte begonnen.

Im Jahre 1909 stellten BERKELY und BEEBE⁶⁹ einen Extrakt aus Nebenschilddrüsen her. Aus dem mit alkalischer Kochsalzlösung gewonnenen Extrakt konnte ein Nucleotid abgetrennt werden, das die Anomalien von parathyreoidektomierten Hunden zu korrigieren schien.

1911 veröffentlichte ERDHEIM²⁵⁴ ein Referat über die Dentinverkalkung des Nagezahns, das die von MACCALLUM mehrfach ausgesprochene Behauptung unterstützte, daß nämlich die Epithelkörperchen den Kalziumstoffwechsel überwachen und regulieren, und ihr Fortfall eine vermehrte Ausscheidung und eine ungenügende Resorption von Kalzium zur Folge hat. Trotzdem gaben VOEGTLIN und MACCALLUM⁹¹⁷ 1911 ihre Theorie auf, um auf ihre ursprüngliche Arbeitshypothese zurückzukommen, nach der ein Gift die Symptome der Parathyreoidektomie auslösen sollte.

Der Einfluß der Nebenschilddrüsen auf die Nierengängigkeit des Phosphats wurde von GREENWALD³⁴⁰ erst 1911 mit der Entdeckung erklärt, daß Parathyreoidea-Extrakt (PTE) die Harnausscheidung von Phosphat vermehrt und gleichzeitig den Serumspiegel von organischem Phosphat erniedrigt. GREENWALD und GROSS³⁴¹ wiesen auch darauf hin, daß die Ausscheidung von Phosphat im Harn bei experimentellem Hypoparathyreoidismus (HoPT) stark vermindert

und die Konzentration von Phosphat im Blute pathologisch vermehrt ist.

Eine ganze Reihe von Nebenschilddrüsen-Verpflanzungen wurden im Tierexperiment durchgeführt (CHENU u. MOREL¹⁴⁶ 1905; CHRISTIANI u. FERRAR¹⁴⁷ 1897; von EISELBERG²²⁹ 1908; ENDERLEN²⁴¹ 1898; ERDHEIM²⁴⁸ 1904; LEICHNER⁵¹⁶ 1907). HALSTEAD³³⁵ (1912) berichtete über ein Experiment bei einem Hund, der nach einer kompletten Thyreo-Parathyreoidektomie (TPTX) und anschließender Verpflanzung von zwei Nebenschilddrüsen einschließlich Transplantation eines kleinen Teils der Schilddrüse in den Musculus rectus 15 Monate überlebte. Als das Transplant nach zwölf Monaten entfernt wurde, fand man, daß es vorwiegend aus Thyreoideagewebe und wenig Nebenschilddrüsen-
gewebe bestand. Der Hund blieb anschließend noch drei Monate am Leben, starb dann aber an einer kombinierten Schilddrüsen-Nebenschilddrüsen-Insuffizienz.

Weitere Hinweise auf Beziehung zu Skeletterkrankungen und die Nebenschilddrüsen ergaben sich aus Arbeiten von SCHLAGEN-HAFER⁸²⁹ (1915). Er wies darauf hin, daß häufig bei Skeletterkrankungen nur eine Nebenschilddrüse vergrößert war; das erleichterte die Differenzierung zwischen Primär- und Sekundär-HPT. Neben BERKELY und BEEBE, fand auch SCHÄFER (1916), daß die Tetanie durch Injektion eines PTE behandelt werden konnte.

In einem Übersichtsreferat faßte BOOTHBY⁹⁷ im Jahre 1920 den damaligen Stand des Wissens über die Nebenschilddrüsen folgendermaßen zusammen:

1. Bei den meisten Tieren und unabhängig von der Spezies verursacht die Entfernung des Nebenschilddrüsengewebes nach einigen Tagen den Tod durch Tetanie; die Pflanzfresser neigen weniger zur Tetanie als die Fleischfresser; sowohl das Lebensalter wie wahrscheinlich auch die Schwangerschaft und das Säugen scheinen einen bestimmten Einfluß auf die Häufigkeit und die Schwere der Tetanie zu haben. Es gibt bestimmte Hinweise auf trophische Veränderungen bei jenen Tieren, die die Parathyreoidektomie überleben und die wenige oder keine tetanischen Symptome zeigen.
2. Die Rudimente von Nebenschilddrüsengeweben verhindern eine Tetanie oder mildern sie.
3. Nach heutigen Erkenntnissen haben die Nebenschilddrüsen andere Funktionen als die Schilddrüse; wenn Beziehungen vorhanden sind, dann sind diese vermutlich nur anatomischer und nicht funktioneller Art.
4. Es gibt Hinweise dafür, daß die Nebenschilddrüsen den Kalzium- bzw. Guanidinstoffwechsel beeinflussen; sie könnten auch zur Regulierung und Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts beitragen.
5. Der experimentelle Nachweis für die Möglichkeit, daß die Nebenschilddrüsen als primäre Ursache einer nicht nach Schilddrüsenoperation aufgetretenen idiopathischen Tetanie anzusehen ist, ist sehr begrenzt.
6. Klinisch gesichert ist nur die gelegentliche Tetanie nach Schilddrüsenoperationen. Die Symptome bessern sich mit großen Dosen von Kalzium. Die Berichte von therapeutisch heilsamen Nebenschilddrüsenverpflanzungen oder oralen Darreichungen von Extrakten sind nicht überzeugend."

BERGSTRAND⁶⁸ (1921) fand bei seinen physiologischen Untersuchungen die Wechselwirkungen zwischen Nierenerkrankungen und HPT, die zur Grundlage der blutchemischen Diagnose des HPT wurde.

1923 beschrieb HANSON^{365a} einen PTE, der durch die Extraktion von Rinder-Drüsen mit 0,1N Salzsäure hergestellt wurde, und nannte ihn "HCl-X". Die hyperkalzämischen Eigenschaften dieses Extraktes wurden von ELLINGSON, BELL und HANSON²³⁴ (1924) nachträglich veröffentlicht. HANSON^{234,365a,365b} sowie COLLIP¹⁶¹ gelang in den Jahren 1923 bis 1925 die Gewinnung eines relativ gut wirksamen Extraktes der Nebenschilddrüsen. Auch COLLIP und seine Mitarbeiter^{161,162,163} erzeugten HCl-Extrakte aus Rinder-Drüsen, die durch Aussalzung und durch isoelektrische Präzipitation bei pH 4,8 weiter gereinigt werden konnten. Das Pulver enthielt 15,5 % Stickstoff. COLLIP zeigte auch, daß das aktive Prinzip seines Pulvers die Kalziumkonzentration des Blutes auf den Normalwert korrigierte, wenn PTX-Hunden gespritzt wurde.

Zur gleichen Zeit stellte BERMAN⁷⁰ (1924) einen sauren Ethanol-Extrakt her, der den Kalziumgehalt des Blutes erhöhte, wenn er mit Ringerlösung intravenös gespritzt wurde. Zu gleichartigen Extrakten kamen HJORT, ROBINSON und TENDICH⁴¹⁶ mit der sauren Ethanol-Extraktion bei Zimmertemperatur und Kochen mit HCl.

Von HOFFHEINZ⁴²¹ (1925) stammt eine Sammlung von 45 Autopsiefällen mit einer Vergrößerung der Nebenschilddrüsen; darunter fanden sich 27 Fälle mit Skelettveränderungen. Im selben Jahre

wurde die erste Parathyreoidektomie der Welt in Wien durchgeführt und die Knochenkrankheit dadurch geheilt. Ein Jahr später folgte die Erstbeschreibung eines Falles von idiopathischen HoPT (BEUMLER u. FALKENSTEIN^{79a}). In den vereinigten Staaten, wo man im Vergleich zu der in Europa überwiegend pathophysiologisch orientierten Medizin mehr Stoffwechselphysiologie beschrieb, untersuchten DUBOIS und AUB^{216a} (1926) den nun bereits wohlbekannten Fall des Schiffskapitäns Charles Martell und stellten die Diagnose eines HPT erstmals metabolisch. Nach mehrfachen Operationen mit negativen Ergebnissen wurde die Diagnose schließlich durch die Entdeckung eines Epithelkörperchen Tumors bestätigt (HANNON, SCHORR, McLELLAN u. DUBOIS³⁶⁵ 1930; BAUER, ALBRIGHT u. AUB⁶² 1930).

Währenddessen machte die Isolierung des PTH Fortschritte. ALLARDYCE²⁰ stellte 1931 einen HCl-Extrakt her, der mit dem von TENDICH und Mitarb.⁴¹⁶ (1925) vergleichbar war. Zwischen 1930 und 1936 berichteten TWEEDY und Mitarb.^{894,895,896,897,898,899} von Präparaten, die durch eine warme HCl-Extraktion und anschließende TCA-Präzipitation hergestellt worden waren. Die Aktivität blieb bei Erwärmen auf 70° in trockenem Phenol stabil. Verdünnte HCl-Lösungen, Essigsäure und Phenol wurden während der folgenden Jahre vorwiegend als Extraktionsmittel verwendet. TWEEDY und TORIGOE⁸⁹⁹ (1932-33) entdeckten, daß PTE durch 40-%iges Formol vollständig inaktiviert wurden, aber durch Kochen mit verdünnter HCl wieder reaktiviert werden konnten. Sie folgerten daraus, daß das PTH freie NH₂- u. NH-Gruppen hat, die für die physiologischen Aktivitäten notwendig sind. Der Gesamtstickstoff des Hormonpräparates von TWEEDY, BELL und VICENT-RIOS⁸⁹⁵ (1935) lag bei 14,74%, und der Verlust von

Säureamidgruppen führte zu einer Verminderung um 67% der Wirksamkeit.

BULGER und GAUSMANN¹¹⁴ (1933) berichteten, daß ein negatives Magnesiumgleichgewicht den primären HPT mit Osteitis fibrosa kennzeichnet, und daß eine Parathyreoidektomie zu einer Senkung der Plasma-Magnesiumkonzentration bei den Patienten führte.

1934 wurde erkannt, daß nur einige der Patienten mit primärem HPT an Skelettveränderungen leiden, daß die Krankheit häufig bei Patienten mit Nierensteinen gefunden werden konnte, und daß nur in Ausnahmefällen geringfügige biochemische Unregelmäßigkeiten auftraten (ALBRIGHT u. Mitarb.^{8,9}). Die Rolle des Skeletts als Reservoir für Kalzium und Phosphat und seine zentrale Bedeutung zur Erhaltung der Kalziumkonzentration in den Körperflüssigkeiten wurden 1933 erkannt (HASTINGS u. HUGGINS³⁷⁸).

In den dreißiger Jahren wurde unabhängig von einander von SELYE⁷⁹⁴ (1932), JAFFE⁴³⁸ (1933) und BURROWS¹¹⁸ (1938) das von PTE stimulierte Wachstum von Metaphysenknochen bei Ratten beobachtet.

Die biochemische und physiologische Parathormon-Ära (1935-)

MACCLEAN und HASTINGS⁵⁵⁶ postulierten 1935 als erste die Bedeutung der Serumkalziumkonzentration für die Sekretionsgeschwindigkeit des PTH über einen negativen Rückkopplungsmechanismus. PETERSON, MCPHAUL und MCINTOSH berichteten im Jahre 1935 über die Vergrößerung der Nebenschilddrüsen bei

Nierenerkrankungen, und im Jahre 1937 publizierten CASTLEMAN und MALLORY¹²⁹ ihre klassischen Untersuchungen über die Nebenschilddrüsenhyperplasie bei chronischer Niereninsuffizienz.

1940 beschrieben MARTIN und BOURDILLON^{565a} zum ersten Mal das von ALBRIGHT¹³ zwei Jahre später "PTH-resistente chronische Hypokalzämie" benannte Krankheitsbild. Daß PTH durch eine Hemmung der tubulären Rückresorption von Phosphat eine Phosphatdiurese bewirkt, bewiesen 1941 HARRISON und HARRISON³⁷⁴.

WOOD und ROSS⁹⁵⁴ reinigten 1942 die HCl-Extrakte durch Ammoniumsulfatfraktionierung bei pH 6,0 und eine nachfolgende Benzoesäure-Adsorption. Da ihre Präparate auch ein typisches Ultraviolett-Absorptionsspektrum von Tyrosin, Tryptophan oder Phenylalanin zeigten und die Aktivität des Hormons empfindlich gegen Pepsin war, kamen die Forscher zu der Meinung, daß das Hormon Proteincharakter habe. Aus Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge ging hervor, daß das Hormon heterogen war und aus zwei Komponenten mit Molekulargewichten von 20.000 bzw. 500.000 bis 1.000.000 bestand. Acetylierung des Hormons führte zur biologischen Inaktivierung, d.h. die Hormonaktivität war von der Anwesenheit freier Aminogruppen abhängig, wie auch schon zuvor andere gefunden hatten.

PATT und LUCKHARDT⁶⁶⁷ berichteten 1942 über die Beziehungen zwischen einem niedrigen Blutkalziumspiegel und der Ausschüttung von PTH.

1943 teilten LUI und CHU⁵³⁴ mit, daß die Kalziumabsorption bei Niereninsuffizienz verschlechtert ist. ROGERS und

KEATING⁷⁶⁴ (1947) entdeckten, daß ein kleiner Prozentsatz der Patienten, die an Magen- oder Duodenalgeschwüren leiden, einen HPT haben.

Von L'HEUREUX, TEPPERMAN und WILHELM⁵²⁷ wurde 1947 durch Acetonfraktionierung eines HCl-Extraktes ein gut wirksames Präparat hergestellt, das elektrophoretisch aus mindestens zwei Komponenten bestand. DAVIES und GORDON¹⁸⁸ verbesserten 1955 die Technik noch einmal: Sie extrahierten mit 80-%iger Essigsäurelösung, fraktionierten mit Aceton und filtrierten durch Zellophan. Die anfänglichen Extrakte bestanden vorwiegend aus Molekülen mit niederem Molekulargewicht, wie schon von ROSS und WOOD beschrieben, und aus noch kleineren, permeablen Bestandteilen. Bestimmungen des dialysablen Anteils zeigten durch die Phosphatausscheidung von Mäusen, daß das Ultrafiltrat um ein 4,5-faches gereinigt worden war.

1948 beobachteten BARNICOT⁵⁶ und CHANG¹³⁴, daß die Verpflanzung von Nebenschilddrüsen in die Calvarien von Mäusen zu einer direkten Resorption der anliegenden Knochen des Schädels führte. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam GAILLARD bei der kombinierten Überpflanzung von Nebenschilddrüsen und Knochen in die Gewebekultur.

Die ursprüngliche Theorie, daß die Verteilung von Kalzium- und Phosphationen im Skelettmineral und in der Zirkulation durch einfache Löslichkeitsfaktoren bestimmt wird, wurden durch die eleganten Experimente von NEUMAN u. Mitarb.⁶¹¹ (1953) widerlegt. Sie (und NORDIN⁶²⁴ 1957) bewiesen, daß das Serum im Vergleich zum Knochen mit Kalzium- und Phosphationen übersättigt

ist. Außerdem wiesen die Autoren auf zwei andere wichtige Tatsachen hin: die steigende Löslichkeit von Knochenmineral bei Erniedrigungen des pH-Wertes und die Untersättigung des Serums mit Kalzium- und Phosphationen im Verhältnis zum Kalziummonophosphat.

GAILLARD²⁹⁹ beschrieb 1955 zwei direkte Wirkungen des PTH auf den Knochen: eine, die die Knochenresorption fördert und eine andere, die die Kollagensynthese hemmt. MUNSON⁵⁹⁷ beobachtete im selben Jahre, daß reines PTH eine direkte phosphaturische Wirkung auf die Niere besitzt. Auch TALMAGE und ELLIOTT⁸⁶³ (1956) bewiesen, daß PTH eine direkte Wirkung auf den Knochen besitzt.

1957 versuchten RASMUSSEN und WESTALL⁷⁴⁵ mittels Ultrafiltration und Austauschchromatographie mit Dowex 50-Ionen-Austausch-Säulen PTH teilweise zu reinigen. Sie erreichten 500 bis 700 USP E/mg Stickstoff und erbrachten auch den Beweis, daß Essigsäure- und HCl-Extrakte sich in der Konzentration chemisch unterscheiden. Die mit HCl extrahierten Peptide nannten sie PTH "A", die mit 80-%iger Essigsäure PTH "B" und die mit Phenol gewonnenen PTH "C". 1957 wurde von RASMUSSEN eine elektrophoretische Reinigung vom PTH "B" mitgeteilt, die zu einem Produkt führte, das als eine Komponente in der Ultrazentrifuge sedimentierte. Das Molekulargewicht wurde mit etwa 10.000 berechnet; das Produkt enthielt 16,4 % Stickstoff.

Schließlich wurde beobachtet, daß Pankreatitis und primärer HPT gelegentlich zusammen auftreten (COPE und Mitarb.¹⁶⁶ 1957).

Die Wirkung von PTH auf den Magendarmkanal untersuchten 1958 TALMAGE und ELLIOTT⁸⁶⁴. COPE und Mitarb.¹⁶⁷ entdeckten 1958 primäre Hyperplasien der Hauptzellen der Nebenschilddrüsen bei primären HPT.

1959 wandte AURBACH³⁹ einen Phenolextraktionsprozess an, um die wirksamen Bestandteile der Nebenschilddrüsen zu gewinnen. Die partiell gereinigte Substanz trennte sich an Carboxymethylzellulosesäulen nur unbefriedigend, gut aber in der Gegenstromverteilung mit n-Butanol gegen 3% NaCl in 20-%iger Essigsäure. Für die Isolierung des aktiven Polypeptids wurde auch von RASMUSSEN und CRAIG⁷²⁰ die Gegenstromverteilung verwendet. Darüber berichtete RASMUSSEN⁷²² noch im selben Jahr: die Isolierung der Reinhormone A, B und C mit der Verteilungschromatographie. Alle 3 Peptide hatten Parathormonaktivität. Ihre Molekulargewichte lagen zwischen 3.700 und 8.600, und ihre Aminosäurezusammensetzung wurde bestimmt.

Ein Radioimmunassay für die Bestimmung von PTH wurde 1963 von BERSON, YALOW, AURBACH und POTTS⁷⁶ entwickelt. Die Messungen von menschlichem PTH wird mit Rindermaterial durchgeführt und die Ergebnisse als Rinder-Äquivalent ausgedruckt. 1963 postulierten MACINTYRE und Mitarb.⁵⁵³, daß die Nebenschilddrüsen zur Regulierung der Magnesiumkonzentration beitragen.

Eine verbesserte Technik zur Isolierung des PTH wurde von RASMUSSEN, SZE und YOUNG⁷⁴² im Jahre 1964 veröffentlicht: Die Gewinnung eines rohen fraktionierten Extraktes nach Extraktion mit einer Cystein-Harnstoff-HCl-Lösung, Salzfallung und Gel-filtration an Sephadex G-100 und G-25. Dabei wurden neben der Isolierung des Peptids, das früher als ein Hormon betrachtet

war, 2 neue Peptide mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften entdeckt, die die des Hormons überlagerten. Erste orientierende Experimente ließen die Autoren glauben, daß die zwei Peptide vom PTH unabhängige Peptide waren und daß es mehr als ein PTH gab. Die Wirksamkeit der Gelfiltration wurde von AURBACH und POTTS⁴³ (1964) bestätigt. Durch Gelfiltration an Sephadex G-100 stellten sie ein aktives PTH her, das nur 10 bis 30 % unspezifisch nicht-hormonale Proteine enthielt.

POTTS und AURBACH⁶³⁸ wandten Carboxymethylzellulose für die Wiedergewinnung des biologisch aktiven Prinzips aus dem dritten von vier erhaltenen Eluatgipfeln an, die durch Sephadex getrennt wurden. Dieselben Autoren wiesen auch darauf hin, daß es wichtig sei, sowohl Gelfiltration als auch Carboxymethylzellulose-Chromatographie anzuwenden, um eine hochgereinigte Substanz zu gewinnen. Das Material schien homogen zu sein, zeigte aber dann bei der Elektrophorese im Polyacrylamidgel von pH 2,8 zwei Zonen. Die erste Komponente unterschied sich nicht wesentlich in der Aminosäurezusammensetzung vom PTH, die zweite Komponente enthielt jedoch mehr Threonin und weniger Valin. Beide Komponenten hatten auffällig ähnliche chemische, biologische und immunologische Eigenschaften (POTTS, AURBACH und SHERWOOD⁶³⁹ 1966). Die Autoren vermuteten dabei, daß es sich um eine Subgattungsmikroheterogenität handeln könnte, ähnlich jener, die von PICKERUNG, ANDERSON und Mitarb.⁶⁸⁰ für ACTH oder von LANDE und Mitarb.⁵⁰⁹ für MSH beschrieben wurden.

Das menschliche PTH zeigte ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften wie das Rinder-Hormon, wenn die Ergebnisse der Ultrazentrifugation (O'RIORDAN und Mitarb.⁶⁴³ 1967), Gel-

filtration und Ionenaustauschchromatographie (O'RIORDAN und Mitarb.^{641a} 1966) verglichen wurden. Unterschiede wurden jedoch in der Zusammensetzung der Aminosäuren (O'RIORDAN und Mitarb.⁶⁴⁶ 1970) und in der immunologischen Antigenanalyse (O'RIORDAN und Mitarb.⁶⁴² 1969) entdeckt.

Schließlich wurde der Beweis geliefert, daß die Wirkung des PTH auf Knochen und Niere durch das Adenylzyklase zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat (CAMP) Phosphodiesterase-System vermittelt wird (CHASE und AURBACH¹³⁹ 1967; CHASE, FEDACH und AURBACH¹⁴² 1969).

Schweine-Parathormon wurde von WOODHEAD, STOLZ und O'RIORDAN⁹⁵⁷ 1970 isoliert und auf seine immunologischen Eigenschaften untersucht. In den letzten Jahren wird das Vorhandensein eines Pro-parathormon, d.h. eines größermolekularen Vorläufers diskutiert (POTTS, KEUTMANN und Mitarb.⁶⁹⁵ 1972; KEMPER und Mitarb.⁴⁷¹ 1972; CHU und Mitarb.¹⁴⁹ 1971).

ANATOMIE DER NEBENSCHILDDRÜSEN

Die Nebenschilddrüsen zählen zu den kleinsten endokrinen Organen des Körpers. Anzahl und Ort variieren von Spezies zu Spezies. Alle höheren Wirbeltiere besitzen Nebenschilddrüsen. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen sind vier Nebenschilddrüsen vorhanden^{312,915,964}, die paarig angeordnet an beiden Seiten der hinteren Oberfläche der Schilddrüse liegen. In einer Untersuchungsreihe von 109 menschlichen Föten und Neugeborenen fand NORRIS⁶³⁴ (1937) mindestens vier Nebenschilddrüsen. Die Drüsen liegen bei jedem Menschen etwas anders, häufig aber sehr nahe bei der Verzweigung der unteren Thyreoidaarterie. Die Drüsen, Glandula parathyreoideae, sind gelb- oder rotbraune, linsengroße, vorwiegend ovale aber auch birnenförmige Körperchen, etwa 6 mm lang, 3 bis 4 mm breit und 2 bis 3 mm dick. Sie wiegen 33 bis 55 mg pro Drüse beim Erwachsenen. Das Durchschnittsgewicht aller vier Nebenschilddrüsen von einem 3 Monate alten Kind liegt bei 5 bis 9 mg³¹⁶.

Man unterscheidet zwischen oberen und unteren Drüsenpaaren. Die oberen Nebenschilddrüsen, Parathyreoideae IV, liegen ziemlich regelmäßig oberhalb der Mitte der dorsalen Oberfläche der Schilddrüsenlappen, d.h. etwa an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel der Schilddrüse.

Beim Menschen sind die oberen Nebenschilddrüsen in der Regel in Thyreoidagewebe eingebettet, nur getrennt davon durch eine Bindegewebe-Kapsel. Wegen ihrer Lage und Beziehung zum Thyreoida-

gewebe werden sie auch manchmal als innere im Gegensatz zu den unteren oder äußeren Drüsen bezeichnet.

Die unteren Nebenschilddrüsen (Parathyreoideae III) variieren topographisch beträchtlich. Vorwiegend liegen sie auf der dorsalen Oberfläche der Schilddrüsenlappen und mehr kaudal. Gelegentlich werden sie nahe an der unteren Schilddrüsenarterie und dem Ösophagus oder auch an oder im Thymusorgan, im Thorax gefunden. Die nahe Assoziation der Nebenschilddrüsen III zur Thyreusdrüse führte zu ihrem entsprechenden Namen "Parathymusdrüse"⁹³¹. Sie sind auch, jedoch selten, im hinteren Mediastinum und selbst weit entfernt im Areolargewebe um das Perikard zu finden. Üblicherweise sind sie etwas größer als die oberen Nebenschilddrüsen.

Blutzufuhr

Jede Drüse wird von bestimmten am Hilus einlaufenden Parathyreoidea-arterien, die sich im Bindegewebe-Gerüst des Organs verzweigen, reichlich versorgt. Die oberen und unteren Parathyreoideaarterien gehen in der Regel aus der unteren Thyreoideaarterie hervor, oft auch aus anastomosierenden Gefäßen zwischen den oberen und unteren Thyreoideaarterien³⁵⁶. CURTIS¹⁸³ entdeckte 1930, daß die die Nebenschilddrüsen versorgenden Blutgefäße auch mit den umliegenden Faszien anastomosieren. Die Tatsache, daß sich eine Tetanie in der Regel nicht entwickelt, selbst wenn die unteren Thyreoideaarterien zur Blutstillung während einer Thyreoidektomie abgebunden werden, weist darauf hin, daß der Kollateralkreislauf normalerweise für die Versorgung ausreicht³¹⁰. Das Blut von diesen Organen

kehrt durch die Kapillaren zu einem venösem Plexus auf der Oberfläche der Drüse zurück, der es in die Schilddrüsenvenen ableitet. Variationen der Blutzufuhr zu den Nebenschilddrüsen sind nicht ungewöhnlich.

Nervenversorgung

Die Nervenversorgung der Nebenschilddrüsen ist im Gegensatz zur Schilddrüse relativ gering. Die nicht myelinhaltigen Nerven von der zervikalsympathischen Gruppe, die auch die Schilddrüse versorgen, verlaufen zusammen mit der Arterie als ein perivaskulärer Plexus in die Nebenschilddrüsen und enden wohl auch dort. Da RHINEHAART⁷⁵⁹ (1912) keine Fasern im Parenchym fand, nahm er an, daß es sich um vasomotorische und nicht sekretorische Nerven handelt.

ZAWISTOWSKI^{968a} (1966) fand mittels histochemischer Methoden keine adrenergische Nerven im endocrinen Parenchym der Ratten-Nebenschilddrüsen. UNSICKER^{902a} (1971) untersuchte auch die Nebenschilddrüsen elektronmikroskopisch und bestätigte, daß es nur eine kleine Menge von oder keine Nervenfasern im Parenchym der Nebenschilddrüsen gibt.

Von ALTENÄHR²⁴ (1971) wurde erstmals ultrastrukturell neuroepitheliale Synapsen vegetativer Nerven an den Hauptzellen von menschlichen Nebenschilddrüsen nachgewiesen. Eine nervöse Beeinflussung der Parathormonsynthese und -Sekretion ist daher möglich.

HISTOLOGIE und EMBRYOLOGIE

Jede Nebenschilddrüse besitzt eine dünne fibröse Bindegewebskapsel, von der mehrere Stränge durch die Drüse führen. Dadurch werden die Drüsenzellen in Gruppen septiert. Die Drüse besitzt ein retikuläres Stroma und ist normalerweise auffallend vaskulär. In manchen Gebieten stellen sich die Drüsenzellen als dichte Masse ohne eine bestimmte Gruppierung und mit wenig Bindegewebe dar, wohingegen sie sich in anderen Gegenden ähnlich wie in der Schilddrüse zu Follikeln organisieren.

Sowohl follikuläre oder keimzystuläre Bildung als auch die Fettgewebesepten vermehren sich - ebenso wie im Fall der Hypophyse und der Nebennierenrinde - mit dem Lebensalter in den Nebenschilddrüsen. Die Menge von Fett ist relativ groß in späten Lebensjahren aber gering in der Jugendzeit³¹⁴. Es kommt, als eine intrazelluläre Infiltration des Stromas und als eine zelluläre Metamorphose, hauptsächlich in den Hauptzellen vor²⁴⁷. Die Follikel, und gelegentlich auch das Stroma, können einen kolloidartigen Inhalt aufweisen.

Im Nebenschilddrüsen-Parenchym können zwei Hauptarten von Zellen unterschieden werden:

1. Haupt- oder "Chief"-Zellen
2. Oxyphile Zellen.

Die klaren Hauptzellen sind bei weitem am zahlreichsten und nur diese Art von Zellen ist bei Menschen bis zur Pubertät zu finden¹²⁸. Beim Hund, bei der Katze und beim Meerschweinchen finden sich diese Zellen während ihres ganzen Lebens; dazu

außerdem eine kleine Menge von dunklen Zellen⁷⁹⁶. Hierbei wird angenommen, daß die dunklen Zellen eine Untergruppe der Hauptzellen sind. So schrieb EGER²²⁷ (1967), daß die verschiedenen Hauptzellentypen nur ein Ausdruck des Funktionszustands sind:

"nach ihrer Kerngröße sind sie einer bestimmten Funktionsgruppe zuzuordnen. Die ruhende Hauptzelle mit kleinem Kern und feingekörntem dichtem Zytoplasma wird über das Stadium der aktivierten Hauptzelle zur kleinen wasserhellen Zelle, muß nach Form und Kerngröße als Erschöpfungs- und Degenerationszustand angesehen werden."

Für die oxyphilen Zellen, die viel größer als die Hauptzellen sind, ist der Reichtum an dem mit sauren Farbstoffen ganz stark färbaren, granulären Protoplasma charakteristisch. Die Kerne sind bläschenförmig und viel kleiner als diejenigen der Hauptzellen, und die Chromatinfasern sind eng eingepackt und lassen sich sehr stark färben. Diese Zellen finden sich während der Kinderzeit selten und sind erst um das 7. Lebensjahr nachzuweisen^{129,148,246,361,774,776,890}.

Die Hauptzellen werden seit langem als der Syntheseort des PTH angesehen, da nur sie übereinstimmend bei mehreren Tierarten zu finden sind^{16,29,279}. PTH wurde in ihnen von HARGIS und Mitarb.³⁶⁷ (1964) durch Immunfluoreszenz nachgewiesen; es scheint, auf dem Zytoplasma der Hauptzellen von Human-, Ratten- und Rinder-Nebenschilddrüsen zu liegen. Von denselben Autoren konnte jedoch keine spezifische Färbung der oxyphilen Zellen im menschlichen Gewebe beobachtet werden. Dies ist in Übereinstimmung

mit den Versuchen von MUNGER und ROTH⁵⁹⁶ (1963), die zeigten, daß die oxyphilen Zellen keine sekretorischen Körnchen enthalten.

HÜFNER und HESCH⁴³⁰ (1971) wiesen durch Immunfluoreszenz PTH in den Hauptzellen bei menschlichen Adenomen nach. PERKIN und Mitarbeiter⁶⁷⁵ konnten dagegen durch Immunfluoreszenz keine Reaktion auf ein Anti-PTH-Serum in Zellen feststellen. Andererseits machten sie örtliche Konzentrationen von PTH in den intrazellulären Räumen zwischen den Hauptzellen sichtbar. ALLARA¹⁹ beschrieb 1935 mittels der Lichtmikroskopie intrazelluläre Räume zwischen den Parenchymzellen; er zeigte, daß diese Räume von zwei dünnen Membranen eingeschlossen sind. Aufgrund seiner Beobachtung, daß sich Anhäufungen von Hauptzellenfollikeln in den Nebenschilddrüsen von älteren Leuten bilden können, vermutete HAM³⁵⁷ (1957), daß diese Drüsenbalge Orte der Aufbewahrung von Inkreten darstellen könnten. Andere Autoren beschrieben nach Einsatz verschiedener Methoden ebenfalls das Vorkommen dieser Intrazellulärräume^{522, 596, 393}. Versuchen, diese Inkret-Granula aus den Nebenschilddrüsen zu isolieren, war bis zum Ende 1959 kein Erfolg beschieden. Es gibt eine beschränkt aufschlüssige Studie⁵²⁵, in der Aktivitäten in aus kleinen Teilchen zusammengesetzten Fraktionen entdeckt wurden. Eine morphologische Kontrolle wurde aber nicht durchgeführt. Ein schlüssiger Beweis für das Vorhandensein von PTH war endlich, daß, wenn die Nebenschilddrüsen durch Veränderungen der umgebenden Kalziumkonzentrationen in einer Organkultur angeregt oder gehemmt wurden, Anreicherungen von Granula in der Organkultur erzielt werden konnten, und daß die Ausschüttung von PTH durch hohe Kalziumkonzentrationen sistiert wurde; eine Degranulation der Zellen

konnte beobachtet werden, wenn durch Senkung der Kalziumkonzentration Hormon ausgeschüttet wurde⁷⁷². Weiterhin wurden PTH-sekretorische Granula durch die Elektronmikroskopie in normalen Drüsen des Menschen⁵⁹⁶ und beim menschlichen Nebenschilddrüsen-Adenom nachgewiesen⁷⁷³.

Dessenungeachtet besteht über den Sekretionsmodus des PTH noch manche Unklarheit. Verschiedene Autoren geben unterschiedliche Beschreibungen und Deutungen den Sekretgranula und der spezifischen Zelleinschlüsse^{119a, 189a, 510, 510a, 522, 522a, 580a, 596, 850a, 893}.

RÖHE und KRÄSSIG^{767a} (1968) beobachteten elektronmikroskopisch einen zweiphasigen Verlauf nach einer EDTA-Injektion, also bei Hypokalzämie:

1. Eine Ausschüttungsphase, die sofort einsetzte und bereits 30 Minuten nach akuter Senkung des Kalziumspiegels mit Veränderungen an bestimmten Zellorganellen, den sogenannten osmophilen Körpern, in Form von blächenartigen Aufhellungen einherging - ein Befund, der 6 Stunden nach der Injektion sein Maximum erreichte.
2. Eine Restitutionsphase mit allen Zeichen einer stimulierten Proteinsynthese.

Elektronmikroskopisch-radioautographische Untersuchungen von Nebenschilddrüsen-gewebe von jungen Ratten, die eine intravenöse Injektion von Tritium-markierten Tyrosin erhalten hatten, wiesen darauf hin, daß die Hauptstelle der Proteinsynthese im Nebenschilddrüsen-gewebe die sich auf der Oberfläche der Cisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums gerichteten Ribosome waren und daß sekundäre Syntheseorte die Mitochondrien und vielleicht die Plasmamembranen waren. Eine intravenöse Injektion

Tritium-markierter Galaktose bewies, daß der Golgiapparat von Parathyreoidagewebe die Hauptstelle des Kohlenhydratstoffwechsels war. Bereits 5 Minuten nach einer Tyrosininjektion wanderte ein Teil des Radioisotops aus dem Syntheseort erst zum Golgikomplex und danach zu den Sekretionsgranula aus. Nach 30 bis 60 Minuten verminderte sich die Radioaktivität der Zellen weit genug, um eine Sekretion neu gebildeten Proteins auch außerhalb der Zelle nachzuweisen. Das Radioisotop wanderte nach 10 Minuten nach der Galaktoseinjektion zu den Sekretionsgranula und nach 30 Minuten wurde ein großer Teil der Radioaktivität aus der Zelle freigesetzt.

Die histochemischen Untersuchungen von PEARSE und TREMBLAY⁶⁷⁰ und anderen Forschern^{593,891,892} wiesen darauf hin, daß die oxyphilen Zellen einen höheren Gehalt oxidativer Enzymen als die Hauptzellen besitzen. Dies ist auch zu erwarten, da die oxyphile Zelle relativ reich an Mitochondrien ist. STRAUSS und PALOYEN⁸⁵⁴ postulierten, daß die oxyphilen und Hauptzellen nur geringfügige Unterschiede aufweisen (Abb.1). HARRISON³⁷⁷ vermutete ferner, daß die 3 Arten der Nebenschilddrüsenzellen nur unterschiedliche Stadien im Leben eines Zelltyps sind.

Die Elektronmikroskopie der normalen menschlichen, anderer Primaten und der Rinder-Nebenschilddrüsen führte zur Formulierung der Theorie, daß jede Hauptzelle nicht gleichlaufend zyklische Proteinsynthes- und Sekretionsveränderungen erfährt⁷⁷⁵. Die postulierten ruhenden Zellen besitzen kleine Golgi-Apparate,

große Anhäufungen von Glykogen und wenige sekretorische Körnchen. Anschließend erfahren die Zellen eine Hormonsyntheseperiode mit einer transitorischen Ansammlung des granulären Ergastoplasma, verbunden mit einer Vergrößerung der Golgi-Apparate, mit einem Glykogenverlust und einer Anhäufung des aufgespeicherten PTH in Form sekretorischer Körnchen. Danach werden die Zellen zurückgebildet, ihr aufgespeichertes Hormon sezerniert und die Zellen kehren in das Ruhestadium zurück. In den normalen menschlichen und bovinen Drüsen sind die meisten Zellen in verschiedenen Stadien von Hormonsynthese und Sekretion anzutreffen. Eine Stimulierung erhöht die Anzahl der aktiven Hauptzellen, wohingegen eine Hemmung die Anzahl der ruhenden Hauptzellen erhöht.

Es wird allgemein angenommen, daß die Nebenschilddrüsen früh in der Entwicklung, und zwar bereits beim menschlichen von 3 mm⁶³⁴ als vierlokalisierte Proliferationsstadien endodermaler Zellen vorkommen. Sie entwickeln sich rasch als besondere Ausbuchtungen der Vorderseite oder schnabelförmigen Seite der dritten (ergibt die unteren Nebenschilddrüsen) und der dorsalen Rand (nur bei Säugetieren) der vierten (ergibt die oberen Nebenschilddrüsen) Schlundtasche des Menschen. Die Parathyreoideae IV wanderten nur mit dem oberen Pol der Schilddrüse, wohingegen die Parathyreoideae III mit den oberen und unteren Schilddrüsenpolen. Manchmal trennen sich die Parathyreoideae III und das Thymusorgan während der Wanderung voneinander nicht, so daß nicht selten versprengte Nebenschilddrüsenkeime im oberen Mediastinum gelegen sind. Sie sind beim Säuger teilweise in der Schilddrüse eingebettet; sie sind dicht bei der Schilddrüse bei Reptilen und Vögeln gelegen und liegen an verschiedenen

Die Hauptzellen (oder Varianten davon) sind höchstwahrscheinlich die einzige Zellart, die sich während des embryonalen Lebens entwickelt und die außerdem im postnatalen Leben der meisten Tierarten gefunden wird. Sie besitzen Färbereigenschaften, die sie von den endodermalen Zellen des Restes der Kiementasche unterscheiden lassen. Insbesondere ist das Zytoplasma weniger azidophil. Diese Eigenschaft, kombiniert mit der Größe der Zellen - etwa 12 Durchmesser -, ergibt für die entwickelten Nebenschilddrüsenzellen eine weniger dicke Erscheinung als die anderen epithelialen Zellen in ihrer Nähe¹⁰³. Die sogenannten oxyphilen Zellen finden sich beim Menschen nur nach der Jugendzeit. Da die Kiemen eine wichtige Rolle beim Ionenaustausch bei Fischen spielen, kann es bedeutsam sein, daß die Nebenschilddrüsen, die parafollikulären Zellen (Herkunftsort des Kalzitons), die Thyreoidea und Karotiskörper sich aus dem Kiemengewebe entwickeln.

PHYSIOLOGIE

Die Nebenschilddrüsen fehlen bei Elasmobranchiern und bei Knochenfischen und zeigen sich phylogenetisch erst bei Amphibien zur Zeit der Metamorphose, wenn sie von einer Wasser-heimat zu einer Landheimat wandern. Die Nebenschilddrüsen kommen bei allen an der Luft lebenden Wirbeltieren vor. Die stammes-geschichtliche Entwicklung vom Wasser zum Landleben bedingt eine Umstellung der Ernährungsweise; während im Meerwasser das Angebot von Phosphat gering und das von Kalzium erhöht ist, sind die Verhältnisse auf dem Lande umgekehrt. Aus diesem Grunde sind landlebende Wirbeltiere eher von einer Hypokalzämie bedroht.

Es hat sich herausgestellt, daß hochgereinigtes PTH^{742,39} eine direkte Wirkung auf Niere und Knochen besitzt^{39,43,721,722,727,728,730,731}, weiterhin höchstwahrscheinlich auf den Magen-darmkanal^{84,99,173,720,823,864,950} und auf die laktatierende Brustdrüse^{600,836}. Das PTH zeigt darüber hinaus generalisierte extraossäre Gewebemanifestierungen wie z.B. eine erweiternde Wirkung auf die arteriellen Gefäße der Leber und der Nieren binnen einer Minute nach intravenöser Gabe von erstaunlich kleinen Dosen des PTE¹³⁵ und eine mögliche Rolle beim Anfang von Leberzellenneubildung^{763a}.

Die physiologische Rolle des Parathormons

Es gibt zwei Haupttheorien hinsichtlich der physiologischen Rolle des PTH. Die erste Theorie wurde von COLLIP und Mitarb.^{162,163} 1925 veröffentlicht: sie beruht auf den histologischen Befunden im Knochen bei Fällen von HPT. Die Autoren behaupteten

vereinfachend, daß die primäre Wirkung des PTH auf den Knochen darin bestehe, eine Reizung und eine Vermehrung der Osteoklasten auszulösen; die folgende Resorption setzt aus dem Knochen Kalzium und Phosphat in den Kreislauf frei. Die Hauptrolle des PTH ist in der Aufrechterhaltung der Kalzium-Ionaktivität der extrazellulären Flüssigkeiten innerhalb physiologischer Grenzen zu suchen³³.

Diese Theorie erklärt die für den primären HPT charakteristischen erhöhten Kalziumspiegel und die Neigung zu ektopischer Kalzifizierung. Sie erklärte aber nicht die niedrigen Blutphosphatspiegel, die beim primären HPT in der Abwesenheit von sekundären Nierenerkrankungen immer zu finden sind.

Die von ALBRIGHT und ELLSWORTH¹⁴ (1929) aufgestellte zweite Theorie behauptet, daß das Hormon primär auf die Nieren wirkt und daß die Wirkung auf den Knochen geringere Bedeutung hat. In den Nieren findet eine erhöhte Phosphatausscheidung durch eine Verhinderung der tubulären Rückresorption des Phosphats in den proximalen Tubuli statt. Da Kalzium- und Phosphationen im Blute im Austausch stehen mit den festen Geweben, die Kalzium und Phosphat erhalten, sollte die Hypophosphatämie durch eine Mobilisierung von Kalzium aus den Knochen zur Hyperkalzämie und Hyperkalziurie führen. Der wichtigste Beweis zur Verteidigung dieser Theorie kam aus der Untersuchung der Wirkung des Phosphats auf die Konzentration von Kalzium und Phosphat im Plasma und im Harn bei Patienten mit HPT¹⁰. Wenn die diätetische Einnahme des Phosphats genügend erhöht wird, vermehrt sich das

Plasmaphosphat und die Plasma- und Harnkalziumkonzentration vermindern sich. Die Erniedrigung des Plasma- und Harnkalziums wird auf eine Verminderung der Kalziummobilisierung zurückgeführt. Die Tatsachen, daß PTH eine direkte Wirkung auf Knochen in vivo und in vitro besitzt^{299,300,304,715}, daß es bei nephrektomierten Tieren noch aktiv ist^{343,850,863,866} und daß normale Serumphosphatspiegel bei vielen Patienten mit einem HoPT⁴⁹¹ oder einem HPT⁴⁶⁵ beobachtet wurden, unterstützen diese Theorie nicht. Trotzdem sind die experimentellen Ergebnisse, auf denen sie beruht, gut reproduzierbar. NORDIN und Mitarb.⁶²⁹ sind dennoch der Meinung, daß die Bedeutung der Knochen zur Regulierung des Serumkalziums Überbetont wurde, und daß hauptsächlich die Niere das Erfolgsorgan sei.

Die Hypothese von WILLS⁹⁴⁶ (1970) unterstützt die Theorie von ALBRIGHT und ELLSWORTH¹⁴, insofern als sich nach ihr die grundlegende Wirkung des PTH auf die Phosphat-Homöostase beziehen soll. WILLS geht davon aus, daß sich die Nebenschilddrüsen entwickelt haben, um das Knochenphosphat über das PTH zu mobilisieren, und daß dadurch eine extrazelluläre Reserve an organischem Phosphat zur Kompensation eines intrazellulären Defizits zur Verfügung gestellt wird. BERNSTEIN⁷² (1970) ist der Meinung, daß die primäre Funktion der Nebenschilddrüsen die Regulierung der Homöostase des Säure-Base-Gleichgewichts sein kann. Andererseits behauptet BARZEL⁶¹ (1971), daß das PTH durch eine Erhöhung der Körperwasserstoff-Ionenmenge und durch eine Erniedrigung der Körperpuffer-Kapazität seine Wirkung auslöst; die Kalziumhomöostase soll teilweise durch diese Beeinflussung des Säure-Base-Gleichgewichts erreicht werden.

TALMAGE²⁶¹ postulierte 1971 andererseits, daß es die sofortige physiologische Wirkung des PTH ist, den Eintritt von Kalzium in Zellen zu beschleunigen, wohingegen jene des Kalzitons darin besteht, den Ausstrom von Phosphat aus den Zellen zu verstärken. Er behauptet, daß die meisten Zellen bis zu einem gewissen Grade auf die beiden Hormone reagieren könnten, daß aber alle Arten von Knochenzellen sowie Magendarmkanal- und Nieren-Epithelialzellen extrem empfindlich für das eine oder für beide Hormone seien. Obwohl alle Säugetierzellen das Potential zur Reaktion haben können, bewirkt das Hormon jedoch selektiv in bestimmten Arten von Zellen eine bedeutende physiologische Antwort. Er schlägt außerdem im Gegensatz zu WILLS vor, daß sich die Nebenschilddrüsen ergaben, um Kalziumausstrom aus den Knochenzellen zu verursachen - eine Funktion, die Fische nicht brauchen. TALMAGE berücksichtigt jedoch die Wirkungen des Cholekalziferols nicht, auf dem die WILLSchen Entwicklungshypothese beruht.

RASMUSSEN und Mitarb.⁷⁴⁶ (1972) sind der Meinung, daß PTH als "tropes" Hormon dazu dient, die Synthese des renalen Hormons 1,25-dihydroxycholekalziferols ($1,25-(OH)_2D_3$) zu regulieren, und daß dieses Hormon die Funktion der in der Kalziumhomöostase mitwirkenden anderen Organe reguliert, d.h. eine Art von Hormonkaskade wird in der Kontrolle der extrazellulären Kalziumhomöostase angenommen.

Die Wirkung auf den Knochen

Die Wirkung des PTH auf Knochen ist vierfach^{299,300,301,219,521,708,714,767,805}:

1. Eine Steigerung der osteozytären Osteolyse^{65a},
2. eine Steigerung des osteoklastären Osteolyse³⁹⁰,
3. eine wahrscheinliche Beschleunigung der Reifungsgeschwindigkeit von Vorläuferzellen von Osteoklasten,
4. und eine Hemmung der Kollagensynthese in aktiven Osteoblasten^{90c}.

Eine interessante schematische Darstellung der divergierenden Wirkungen des PTH auf den Knochen wurde von TALMAGE⁸⁶¹ veröffentlicht.

Die Wirkung auf die Knochenresorption

Die Resorption ist mit osteoklastärer Proliferation und erniedrigter osteoblastärer Aktivität verbunden. Es wurde behauptet, daß das PTH zwei Effekte auf die Osteoklasten entfaltet: es kontrolliert die osteoklastäre Aktivität der individuellen Zellen und ihre Zahl^{93,390,554}. Die Verbindung der Osteoklasten mit der Resorption ist sehr gut bekannt^{302,363,918}, aber neuere Befunde stellten die Aufgabe dieser Zellen im Prozeß der Resorption in Frage. Man beobachtete^{210,362}, daß die Behandlung von Laboratoriumstieren mit entweder Plutonium-239 oder p-Aminosalicylsäure (PAS) nicht die PTH-induzierte Resorption hemmt. Diese Agenzien hemmen die Vermehrung der Osteoklasten. Osteoklasten resorbieren während ihrer kurzen funktionellen Lebenszeit nicht genügend Knochen, um als Ursache für die Resorption verantwortlich gemacht zu werden⁵⁷⁵. MEARS⁵⁷⁵ (1971) bewies auch, daß das PTH schnell die Osteoklasten entpolarisiert und daß die Geschwindigkeit der RNA-Synthese während

einer langen Zeit beschleunigt wird. Aufgrund morphologischer und histochemischer Befunde wurde darauf hingewiesen^{65,66,779}, daß die reifen Osteozyten zur Knochenresorption fähig sind und daß ihre Aktivität entweder durch exogenes oder durch endogenes PTH kontrolliert werden kann. Wenn PTH auf sie einwirkt, vergrößern sie sich - eine Veränderung, die die Lösung der Matrix und der Mineralstoffe der Grenzzone der weniger kompakten Knochen benötigt, die am Anfang eine Entmineralisierung ist und der eine Resorption der Matrix nachfolgt; die Auflösung der kompakten Intralakunarknochen ist dagegen ein sehr langsamer Prozeß. Eine Vermehrung der Zahl und der Größe der elektronendichten Granula - vermutlich Kalziumphosphat - in den Mitochondrien der Osteozyten und ruhenden Osteoblasten ist auch bei der Resorption zu sehen. Diese zelluläre Aktivität ist von einer erhöhten Protease- und alkalischen Phosphatase-Aktivität begleitet⁶⁵, woraus man folgern kann, daß das letzterwähnte Enzym wohl bei der Knochenresorption eine Rolle spielt und daß Osteoklasten zu dieser Veränderung nicht notwendig sind. BELANGER und Mitarb.⁶⁷ behaupten, daß die Osteoklasten entstehen, als eine Reaktion auf eine Verletzung nach einer Art ähnlich wie das Auftreten mehrkerniger Zellen in anderen Geweben, die zerstört werden.

Die Wirkung des PTH auf die Knochenresorption ist offensichtlich indirekt⁴⁵⁷. Die Resorption ist ein komplexes Verfahren, das die Zerstörung des mineralischen Anteils und der Matrix impliziert. Es herrscht keine Einstimmigkeit darüber, welcher Teil zuerst entfernt wird, aber es wird angenommen, daß beide eine Rolle dabei spielen. Die Entfernung der organischen Matrix wird

zweifelloos durch ein enzymatisches Verfahren ermöglicht, und es gibt zwei Wege, durch die das PTH das Verfahren kontrollieren kann: durch die Aktivierung latent vorhandener Enzyme oder durch die Induktion der Synthese neuer Enzyme. Es gibt Beweise für beide Standpunkte. Für die erste Alternative spricht die Tatsache, daß die Verabreichung von Inhibitoren des RNS- oder Proteinaufbaus, wie z.B. Actinomycin oder Puromycin, die knochenmobilisierende Wirkung des PTH in vivo^{231,475,476,496,587,726,871} und in vitro^{302,700,714} hemmt. Die von RAISZ und NIEMANN⁷¹⁴ durchgeführten Untersuchungen dieses Phänomens, nämlich die in vitro entdeckte Wirkung der PTH-induzierten Kalziumfreisetzung aus Knochen von ausgewachsenen Tieren - d.h. eine frühere Freisetzung, die von Actinomycin D nicht inaktiviert wird, und eine spätere, progressive Freisetzung, die inaktiviert wird, wurden auch von ROSENBUSCH und NICHOLS⁷⁶³ bei Untersuchungen über den Aminosäure-Transport in Knochenzellen beschrieben. Nach PTH-Zugabe erhöhte sich die Aufnahme von radio-markierten Aminosäuren für eine sehr kurze Zeit, und dann erniedrigte sie sich zu einem unternormalen Wert. Die Antwort darauf ist bei hypophysektomierten und TPTX-Ratten ähnlich wie bei intakten Tieren, woraus man folgern kann, daß das PTH eine primäre Wirkung besitzt, die weder durch die Hypophyse noch durch die Schilddrüse vermittelt wird. Aus einer täglichen Verabreichung von 0,3E PTE/g Körpergewicht für fünf Tage ergab sich eine 54-%ige Hemmung des Transport. Die PTH-Zugabe bewirkte bei den in vivo-Untersuchungen von RASMUSSEN und Mitarb.⁷²⁶ bei Actinomycin D-behandelten Tieren eine gleichartige frühere Erhöhung des Plasmakalziumwertes, der nicht so hoch blieb, wie bei den Kontrollen. Infolgedessen nahm man an, daß das

Hormon eine Zwischenwirkung auf die Knochenresorption besitzt, die keine Veränderung der Enzymsynthese impliziert, außerdem aber eine spätere Wirkung, die eine derartige Veränderung auslöst. RAISZ⁷⁰⁸ berichtete auch über eine scheinbare Konkurrenz zwischen dem Actinomycin D und dem PTH insofern, als steigende Konzentrationen von PTH die durch Actinomycin D verursachte Hemmung überwand, und er schlug vor, daß die beiden Wirkstoffe um eine Bindungsstelle des DNS konkurrieren könnten. Es wurde bei Ratten kürzlich bewiesen, daß PTH eine geringe sofortige Aufnahme von Kalzium in die Knochenzellen hinein verursacht, und zwar binnen einer Minute nach einer intravenösen Injektion beginnend. Angeblich soll dies eine Steigerung der intrazellulären Kalziumkonzentration hervorrufen und dadurch die spätere hyperkalzämische Antwort auslösen^{665,666}.

Diese Deutung der Befunde beruht auf der Annahme, daß das Actinomycin einen einzelnen spezifischen Effekt auf dieses komplexe biologische System besitzt, d.h. die Inhibition der von DNS abhängigen RNS-Synthese⁷⁴⁹. Diese Auslegung ist vielleicht nicht zutreffend, da HONIG und RABINOVITZ⁴²³ eine Actinomycin D-Hemmung des oxydativen Stoffwechsels in bestimmten Zellen bewiesen, die mit seiner Wirkung auf die RNS-Synthese nicht verwandt zu sein scheint. Ähnliche Schwierigkeiten wurden bei dem Puromycin deutlich⁴²⁰. STERN und RAISZ⁸⁴⁹ beobachteten 1967, daß das Medium etwas Serum enthalten muß, damit eine PTH-induzierte Knochenresorption in vitro erhalten werden kann. Eine Untersuchung mehrerer Serumfraktionen zeigte, daß eine zum Teil gereinigte Albuminfraktion das Vollserum ersetzen konnte.

Das Albumin von PTX-Ratten schien am wirksamsten zu sein. Der Serumfaktor induzierte für sich nicht die Knochenresorption, aber er unterstützte oder förderte offensichtlich die Wirkung des PTH. Die Bindung von Kalzium zum Albumin wurde nicht als verantwortlich für den Serumeffekt angenommen. Obwohl keine experimentellen Daten vorgestellt wurden, wurde auch berichtet, daß Seren von TPTX-Ratten wirksam seien. Das Kalzitonin kann deswegen daran nicht beteiligt sein.

WOODS und NICHOLS⁹⁵⁹ (1965) berichteten über auffallende Stimulationen der Synthese von Kollagenasen, Hyaluronidasen und Lysosomen. VAES^{903,904,906,907} behauptet, daß die Knochenresorption durch die Aktivierung latenter Enzyme bewirkt werden kann. Er zeigte, daß Knochenzellen Lysosomen besitzen. Diese membran-gebundenen zytoplasmischen Organellen enthalten eine Menge saurer Hydrolasen, von denen erwartet werden kann, daß sie sich an der Hydrolyse der Knochenmatrix beteiligen: saure Phosphatase, Beta-N-Essigglucosamidase, Kathepsin und Hyaluronidase. Die Aktivierung dieser Enzyme setzt eine Zerstörung der lysosomischen Membrane voraus. VAES und JACQUES^{906,907} bewiesen, daß mindestens einige dieser Enzyme vom Knochen in einer Gewebekultur unter dem Einfluß des PTH freigesetzt wurden. Sie behaupten, daß diese Enzyme in der sich aus der Anhäufung von Milch- und Zitronensäuren ergebenden sauren Umwelt Knochenmatrix hydrolysieren, und sie folgern daraus, daß die Wirkung des PTH in dieser Hinsicht ähnlich der des Vitamins A ist, wie sie von FELL und Mitarb.^{263, 264} nachgewiesen worden war, nämlich die Freisetzung lysosomaler Enzyme im Knorpel zu fördern. Die Auffassungen von VAES und JACQUES wurden von TOLNAI⁸⁸⁴ (1968) bestätigt. Er fand, daß

zugewetztes PTH in Kulturen von Schädeldachknochen jener Mäuse und Ratten die Aktivität der sauren Protease und der Beta-Glukuronidase steigert. Erhöhte Enzymsynthesen wurden nachgewiesen - aber nur für die saure Protease und Phosphatase. Jedoch entdeckten ORIMO und Mitarb.⁶³⁹ (1966), daß sich nach der subkutanen Injektion von 12,5 50 oder 200 USP Einheiten PTH bei Ratten die saure Phosphatase- und Beta-Glukuronidase-Aktivität des Schienbeins in dosisabhängiger Weise reduziert. Kalzitonin stimuliert auch die lysosomale Enzymaktivität im Rattenschienbein, ohne der PTH-Wirkung entgegenzuwirken. Dem stehen die Hypothesen und Beobachtungen von VAES²⁰⁵ entgegen, daß lysosomale Enzyme eine wichtige Rolle im Prozess der Knochenresorption spielen.

GOLDHABER³²⁶ (1965) konnte bei hohen Sauerstoffspannungen eine Knochenresorption auslösen, und SLEDGE und DINGLE⁸¹⁰ und ALLISON²² lieferten den Beweis, daß hohe Sauerstoffspannungen die Freisetzung und die Aktivierung lysosomaler Enzyme verursachen.

Nur unter Vitamin A wurde die Freisetzung von Enzymen aus isolierten Lysosomen gesehen^{190,930}. Das Cortison, das diese Membranen stabilisiert, inhibitiert auch eine Vitamin A-induzierte Resorption, aber besitzt beinahe keine Wirkung auf die PTH-induzierte Resorption in vitro^{325,346}. Da das PTH eine Aktivierung der Adenylzyklase in den Knochenzellen auslöst¹⁴², ist die Umwandlung von ATP in das wirksame zyklische 3',5'-AMP, den unspezifischen "second messenger" bei intrazellulären Stoffwechselvorgängen in unzähligen Systemen, wahrscheinlich auch

in die Aktivierung der lysosomalen Enzyme eingeschaltet⁹³³.

Wie schon gesagt, scheinen die Lysosome die meisten Enzyme, die für die Knochenmatrix-Hydrolyse nötig sind, zu enthalten. Das einzige notwendige Enzym, das in diesen Organellen nicht nachweisbar ist, ist die Kollagenase. FRANKLAND und SYN²⁸⁵ hatten bereits 1962 berichtet, daß teilweise gereinigte Rattenleber das säure-lösliche Kollagen einigermaßen abbauen kann; SYN⁸¹⁶ und WAHID⁸¹⁶ wiesen dagegen 4 Jahre später darauf hin, daß nur denaturiertes Kollagen von diesem Präparat abgebaut wurde. Die Degradation ergibt sich wohl eher aus der Wirkung unspezifischer Proteasen als aus einer spezifischen Kollagenase. Daraus folgt, daß die Mitwirkung der Lysosome im Abbau von Grundsubstanz möglich ist, aber die Kollagenhydrolase einen anderen Mechanismus impliziert.

WALKER und Mitarb.⁹¹⁹ (1964) belegten das Auftreten eines kollagenolytischen Faktors in mit PTH in der Gewebekultur behandelten Knochen. Dieser Faktor, der sich im Kulturmittel anhäuft, baut nicht-denaturiertes Kollagen ab. KAUFMAN und Mitarb.⁴⁶⁴ und STERN und Mitarb.³⁴⁶, die dasselbe Kultursystem angewandt hatten, wiesen darauf hin, daß hohe Sauerstoffspannungen auch zum Auftreten einer kollagenolytischen Aktivität führen. Keine der beiden Gruppen zeigte aber auf, ob diese Aktivität eine de novo Synthese oder die Aktivierung eines latenten Enzyms darstellt.

HEERSCH^{332,383} wies darauf hin, daß PTE eine auffallende Resorption von sowohl neugebildetem als auch vorhergebildetem Kollagen induziert. MARTIN und Mitarb.⁵⁶⁷ und BIJOVET und

Mitarb.⁵⁹³ untersuchten den Einfluß des Kalzitonins auf eine PTE-induzierte Resorption von in vitro synthetisiertem Kollagen; ihre Ergebnisse werden von denen von MILLS und BAVETTA⁵⁹⁸ gestützt, laut denen die Gesamtwirkung des PTE auf das Kollagen eine Beschleunigung der normalen Reifungsprozesse sein könnte, was den erneuten Einbau von Kaziomionen als Antwort auf den vorherigen Verlust durch die Resorption miteinschließt. Eine Hemmung der Kollagensynthese in aktiven Osteoblasten wurden dennoch bewiesen⁹⁰⁸.

Wie schon gesagt, war es erforderlich, den Wirkungsmechanismus des PTH auf zellulärem Niveau zu bestimmen. Es war sehr schwierig, dies im Knochen nachzuweisen, hauptsächlich wegen der niedrigen Zelldichte und der außerordentlichen Heterogenität der Zellpopulation in diesem Gewebe. Ein vielversprechendes Verfahren ist die Verwendung homogener Zellpräparate^{100,374}.

BORLE und NEUMANN¹⁰⁰ bewiesen, daß erwachsene HeLa-Zellen in einer Monolayerkultur abgestorbene Knochenstückchen resorbieren, wenn sie mit PTE inkubiert werden. Morphologische Veränderungen in der Zellwand, ein vermindertes intrazelluläres Kalzium und eine erniedrigte Haftung der Zellen an Glas waren ebenfalls zu sehen. Ähnlich wiesen TENENHOUSE und Mitarb.³⁷⁴ darauf hin, daß Ehrlich-Asziteszellen auf das PTH reagieren. Sie wandten ein Zweiphasensystem an: die Zellen wurden zuerst mit dem Hormon inkubiert, der Überstand dieser Phase wurde dann mit einem ⁴⁵Ca-markierten Knochenpulver ausgebrütet. Die Freisetzung des ⁴⁵Kalziums wurde als Maßstab der PTH-Aktivität genutzt. Selbst geringe Mengen wie 1 µg/ml gereinigtes PTH verursachten eine

deutliche Erhöhung der ⁴⁵Ca-Freisetzung. In diesem System gab es keine Kontakte zwischen den Zellen und dem Knochenpulver. Der Stimulus zur Kalziumfreisetzung ist deshalb ein Faktor, der unter dem Einfluß des PTH aus den Zellen sezerniert wird. Diese Wirkung wird durch den Zusatz von entweder Actinomycin D oder p-Fluorphenylalanin zur Phase 1 gehemmt, woraus hervorgeht, daß RNS auf die Proteinsynthese für die Produktion des Kalziumfaktors nötig sind. Der optimale pH-Wert für die hormonabhängige Kalziumfreisetzung liegt bei 9,1. Der Faktor ist bei 80°C über 15 Minuten thermostabil. Wenn der Faktor ein Enzym ist, wie die Effekte des Actinomycins D und des Fluorphenylalanins annehmen lassen, ist es ein thermostabiles Enzym mit einem alkalischen pH-Optimum - vielleicht eine alkalische Phosphatase. In dieser Hinsicht ist es von Interesse, daß BELANGER und Mitarb.⁶⁶ (1963) eine erhöhte alkalische Phosphatase-Aktivität bei mit Osteolyse beschäftigten Osteozyten entdeckten. Es ist unmöglich zu sagen, ob die Ergebnisse dieser zwei Untersuchungen in Beziehung zur physiologischen Wirkung des PTH stehen, aber weitere Forschung an derartigen Systemen sollten das Verständnis für die Wirkung des PTH auf dem zellulären Niveau erweitern.

Die Wirkung auf Kohlenhydratstoffwechsel im Knochen

Seit der Beobachtung von SJÖSTRÖM⁸¹⁴ (1937), daß eine erhöhte PTH-Wirkung von einer Steigerung des Blutzitratpiegels begleitet ist, bemühte man sich sehr um die Erforschung des Einflusses des PTH auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Knochen. Die Gabe von PTH löst die Bildung bzw. Freisetzung organischer Säuren -

primär Milch-, Zitronen- und Kohlensäure - vom Knochen in vivo
und in vitro aus ^{154a, 157, 159, 235, 262, 265, 290, 372, 472, 526, 528,}
^{576, 577, 610, 617, 918}. Diese Beobachtungen und der Befund, daß

der pH-Wert in den Gebieten aktiver Knochenresorption unter pH 7
liegt ^{180, 826}, ließen NEUMANN und NEUMANN ⁶¹² (1958) vermuten,
daß die Anhäufung organischer Säuren, insbesondere Zitrat,
zur Auflösung von Knochenmineral führt und deswegen für das
Kalziummobilisierungsgeschehen verantwortlich ist. Es wurde
aber nicht versucht, die direkte oder indirekte Wirkung des
Hormons auf die organische Matrix des Knochens zu erklären.
SCHARTUM und NICHOLS ⁸²⁶ (1962) fanden auch ein saures Milieu,
das diese Resorptions-Hypothese unterstützte, konnten aber keine
gegenseitige Beziehung zwischen der Menge und der Art der an-
gehäuften Säure und der Mobilisierung des Kalziums nachweisen ⁶¹⁷.
Eine andere Entdeckung, die gegen die primäre Bedeutung des
Zitrats sprach, war die von HARRISON und Mitarb. ³⁷⁰: bei der
Behandlung von Ratten mit Cortisol konnten sie die Steigerung
des Serumzitrats verhindern, die auftrat, wenn sie Tieren mit
Vitamin-D-Mangel dieses Vitamin in Dosen gaben, die noch keinen
Anstieg des Serumkalziums bewirkten. Gegen diese Hypothese
spricht auch das Fehlen einer Wechselbeziehung zwischen der Menge
der hergestellten Säuren (hauptsächlich Laktat) und der Menge
des mobilisierten Kalziums ^{712, 908}.

Eine der früheren Erklärungen für die Anreicherung des Zitrats
war, daß PTH eine Verminderung der Menge der NADP-abhängigen
Isozitatdehydrogenase bewirkt. Dies beruhte auf der Behauptung
von DIXON und PERKINS ²⁰⁷, daß der Knochen eine sehr niedrige
Aktivität dieses Enzyms besitzen sollte. Später wurde von

VAN REED und LOSEE⁹¹¹ und VAN REEN⁹¹⁰ belegt, daß sich ausreichende Mengen dieses Enzyms im Knochen befinden.

Aufgrund seiner Untersuchungen zur Wirkungsweise des PTH behauptet HEKKELMAN^{37,38}, daß sich die Anhäufung des Zitrats in PTH-behandelten Knochen aus einer Senkung der intrazellulären Konzentrationen des NADP^+ und/oder NADPH ergibt. Er postuliert, daß das Enzym im aktiven gebundenen Zustand existiert und durch sein Coenzym freigesetzt wird. Bei Tieren, die mit PTE behandelt werden, ist die absolute Menge des Enzyms unverändert, aber das Verhältnis vom gebundenen inaktiven Zustand zum freien aktiven ist verschoben. Er schreibt dies einer PTE-induzierten Verminderung des TPN zu. HERMAN-ERLEE⁴⁰³ wies darauf hin, daß PTE den NADP^+ -Inhalt kultivierter embryonaler Mäusenschädelldächer erniedrigt. VAN REEN und QUESADA (1966) erhielten durch den Befund einer Senkung des NADP^+ -Gehaltes nach der Verabreichung von 1000 E/Kg Körpergewicht PTE ein ähnliches Ergebnis. Da das TPN beinahe völlig im reduzierten Zustand³²² in den meisten Geweben vorliegt, ist eine 70%ige Verschiebung in die oxidierte Form von zweifelhafter Bedeutung. Deshalb war es nötig, daß HERMANN-ERLEE⁴⁰⁴ (1971) ihre Arbeit durch NADPH -Bestimmungen erweiterte. Sie entdeckte, daß das gereinigte PTH-Präparat so gut wie der PTE die NADP^+ - und NADPH -Konzentrationen bedeutend erniedrigt. Es wurde keine Wirkung des PTE auf die NAD^+ und NADH -Konzentrationen bei kultivierten embryonalen Mäusenschädelldächern beobachtet. Dagegen fanden COHN und Mitarb.¹⁵⁶ keine Veränderungen der NADP(H) - und der NAD -Konzentrationen, wahrscheinlich wegen der unterschiedlichen experimentellen Bedingungen bei Verwendung 2 bis 4 Tage alter Mäuse.

NAGATA und RASMUSSEN⁶⁰⁴ und COSTELLO und Mitarb.¹⁷⁵ bewiesen, daß die Zugabe von PTH eine rasche Erhöhung der Nierenzitratkonzentration induziert, woraus sie folgern, daß sich die Funktion des PTH mit einer Wirkung auf den Zitratsstoffwechsel in Organgeweben einhergehen kann.

Die Steigerung der Laktatbildung ist einer der bekanntesten und am wenigsten umstrittenen Parameter der Stoffwechselwirkung des PTH^{389,609}. COHN und Mitarb.^{157,153,159,160,908} führten umfassende Untersuchungen der Kohlenhydratstoffwechsel-Veränderungen aus, die nach Gabe hoher Dosen PTE im Tierversuch registriert wurden. Die Verabreichung dieses Extraktes führt zu einer erhöhten Umwandlung von Glukose zu CO_2 im Knochen und in Nierenschnitten, aber gleichzeitig zu einer erniedrigten Oxydierung einiger Zwischenprodukte des Krebs-Zyklus von Knochen und Leberhomogenaten, die in einem kalzium-freien Milieu gebrütet wurden. Diese Daten sind schwer zu erklären wegen der Verwendung großer Dosen des PTE und wegen des Nachweises von HAWKER und Mitarb.³⁷⁹, daß PTE ein Peptid enthält, das zur Stimulierung der Glykolyse und CO_2 -Produktion in isolierten Zellen fähig ist aber völlig frei ist von einer kalziummobilisierenden Aktivität oder einer Phosphaturie-Aktivität. In verschiedener Hinsicht sieht die Wirkung dieses Peptids auf Aszites-Zellen jenem des PTE auf Knochen und Leberhomogenat ähnlich, wie bereits von COHN¹⁶⁰ beschrieben: die Stimulierung des CO_2 und der Milchsäure ist kalziumabhängig, die $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung wird von Glukose-6- ^{14}C , aber nicht von Glukose-1- ^{14}C stimuliert.

Die Untersuchung der Soforteffekte von PTH-, Kalzium- und EGTA-Infusionen auf renales CAMP und glykolytisches und Zwischenprodukte des Krebszyklus durch NAGATA und RASMUSSEN⁶⁰⁴ ergab bei normalen Tieren sowie bei Vitamin D-Mangel-induzierten Tieren und bei Corticosteroid-Überdosierten Tieren folgendes: Die Hormoninfusion bewirkt eine Hemmung, und das EGTA ruft eine Stimulierung der Isozitatdehydrogenase bei normalen Tieren hervor. Eine Kalziuminfusion führt zu einer Hemmung der Pyruvatkinase bei den letzterwähnten Tieren und zeigt dieselbe Steigerung des CAMP-Titers bei allen drei Tierarten, aber weder das Kalzium noch das EGTA wirken auf die Konzentration des CAMP. Die Autoren kamen deshalb zu dem Schluß, daß eine Steigerung des intrazellulären Kalziums eine der frühesten Erscheinungen der PTH-Wirkung sein kann. ✓

NAGATA und RASMUSSEN⁶⁰⁵ untersuchten auch die Wirkungen von Kalziumionen und PTH auf die Glukoneogenese-Geschwindigkeit in aus Rattennierenrinde präparierten isolierten Rattentubulenfractionen mit Laktat als Substrat. Eine Vermehrung der äußeren Kalziumionen oder der Zusatz von PTH zu einer bestimmten Kalziumkonzentration führten zu einer beschleunigten Geschwindigkeit der Glukoneogenese. Wenn kein äußeres Kalzium vorhanden war, erhöhte das PTH die Glukoneogenese nicht, selbst wenn es eine Erhöhung des CAMP verursachte unabhängig davon, ob die Kalziumionen anwesend waren oder nicht. Die Profile der Stoffwechselprodukte wiesen darauf hin, daß entweder eine Erhöhung der äußeren Kalziumionen oder der Zusatz des Hormons in der Anwesenheit des Kalziums zu qualitativ sehr ähnlichen Veränderungen führte. Der Zusatz des Hormons wirkte aber sehr wenig auf den Stoffwechselprodukt-Spiegel, wenn der extra-

zellulär Wasserstoffionen fehlen, die die Glukoneogenese unter ähnlichen Bedingungen steigerten.

Die Schwierigkeiten der Erforschung von in vivo Stoffwechselvorgängen im Knochen wurden durch die Untersuchungen zur Oxydierung organischer Säuren im Knochen unter dem Einfluß des PTH von DELONG und L'HEUREUX¹⁹³ klargemacht. Im Oberschenkelknochen von mit PTE-vorbehandelten Ratten wurde eine gehemmte Bildung von Zwischenprodukten des Krebszyklus aus $^{14}\text{CO}_2$ in der Diaphyse beobachtet. Wohingegen in der Epiphyse eine Anregung gesehen wurde. Die unterschiedliche Lokalisierung von metabolisch unterschiedlichen Zellarten ist wahrscheinlich für die verschiedene Reizbeantwortung verantwortlich. Aus Versuchen mit Schädeldachknochen von neugeborenen Mäusen ergab sich die Entdeckung, daß das PTH trotz einer ausgedehnten Resorption nicht auf die Sauerstoffaufnahme im Knochen wirkte⁹⁵³. Die $^{14}\text{CO}_4$ -Ausbeute aus Zitrat und Isozitrat wurde binnen eines Tages nach einem PTH-Zusatz zur Kultur um 90% vermindert; diese Wirkung könnte durch eine durch PTH-vermittelte Verminderung des Knochen-NADP ausgelöst werden. Die CO_2 -Bildung aus Succinat oder 2-Ketoglutarat wird nicht beeinflusst. COSTELLO und Mitarbeiter¹⁷⁴ (1967) teilten mit, daß die Nierenmitochondrien von mit PTE-behandelten Ratten weniger NADP^+ und NADPH als die Mitochondrien normaler Tiere besitzen; die Konzentrationen des NAD^+ und NADH waren normal. Woraus zu folgern ist, daß diese Veränderungen für die Hemmung der Isozitrat-Oxydierung verantwortlich sein könnten.

Die Wirkung auf Prolinaufnahme und Hydroxyprolinausscheidung

Das PTH beeinflusst auch mehrere andere Parameter der Knochensynthese^{272,273,302,444,445,619,908}. GAILLARD³⁰² wies darauf hin, daß die Behandlung fötaler Knochenrudimente in einer Gewebekultur mit PTE binnen 2 bis 4 Tagen das Verschwinden typischer Osteoblasten unterstützt. VAES und NICHOLS⁹⁰⁸ erforschten die in vitro Aufnahme von Glycin-1-¹⁴C in Knochenstückchen bei mit PTE-vorbehandelten Tieren. Die Aufnahmegeschwindigkeit wurde 12 Stunden nach der Zugabe des PTE verlangsamt, nach 24 Stunden normalisiert und nach 48 Stunden über den normalen Wert erhöht. Diese Ergebnisse unterstützen den Befund von HELLER und Mitarbeiter³⁹⁰, daß die typischen Osteoblasten im Knochen binnen 12 Stunden verschwinden, aber daß sie nach 48 Stunden relativ zahlreich sind; Untersuchungen der Prolinaufnahme in den Knochen nach Injektion von PTE bestätigten diese Ergebnisse^{271,272,273,445,446}. FLANAGAN und NICHOLS^{272,273} wendeten diese Techniken zur Erforschung menschlicher Knochen an. Knochen von Patienten mit HPT zeigten zwei verschiedene Muster eines veränderten Stoffwechsels. Das eine zeigte eine erniedrigte Geschwindigkeit der Aufnahme von Prolin in das Kollagen, eine erhöhte Sauerstoffverbrennung und eine normale Milchsäureproduktion. Dieses Muster wurde in den Knochen von Patienten mit minimalen klinischen Symptomen gesehen, d.h. es lag kein Röntgenbeweis einer Knochenkrankheit sowie eine normale Hydroxyprolinausscheidung vor. Im zweiten Fall gab es eine entsprechende Erhöhung der Prolinaufnahme in das Kollagen und eine Erhöhung der Sauerstoffverbrennung und Laktatbildung. Dieses Muster

wurde in Knochenproben von Patienten mit klinischen und Röntgen-Nachweisen von Knochenerkrankungen sowie mit erhöhter Ausscheidung des Hydroxyprolins beobachtet.

Die sekundäre Erhöhung der Prolinaufnahme, die in vivo dauernd zu sehen ist, war in der Gewebekultur nicht feststellbar, woraus man folgern kann, daß dieser späte in vivo Vorgang das Ergebnis eines kompensatorischen Mechanismus außerhalb des Knochens selbst und vielleicht unabhängig vom PTH sein kann. Eine interessante Theorie ist die, daß diese Veränderung das Kalzitinin in sich schließen kann. Das Kalzitinin kann auch entscheidend für die metabolischen Unterschiede sein, die bei verschiedenen Patienten mit einem HPT gesehen werden, da nachgewiesen wurde, daß das Kalzitinin die PTH-induzierte Knochenresorption in vivo und in vitro hemmt^{18,483}.

Das PTH verursacht eine erhöhte Hydroxyprolinausscheidung im Harn. Diese Erhöhung wurde als ein Kennzeichen für eine erhöhte Knochenresorption erklärt^{221,446,470}, aber diese Erklärung mag eine Vereinfachung sein. PROCKOP und KIVIRIKKO⁷⁰¹ betonten, daß die Ausscheidung dieser Aminosäure unter verschiedenartigen Bedingungen variiert, die sich durchaus nicht nur aus der Knochenresorption ergeben. Wenn der Pool des löslichen Kollagens größer ist (wie z.B. bei wachsenden Tieren) und die Kollagensynthese-Geschwindigkeit höher ist, dann ist in der Regel auch die Hydroxyprolinausscheidung größer. Beim Erwachsenen kann jedoch die erhöhte Hydroxyprolinausscheidung nach PTH-Gabe ein zuverlässiges Zeichen der Knochenresorption sein, wie von HARRIS und SJOERDSMA³⁶⁸ (1969) nachgewiesen wurde.

Es ist auch von Interesse, daß die Gabe von Kalzitronin eine erniedrigte Hydroxyprolinausscheidung auslöst und daß es die PTH-induzierte Erhöhung der Ausscheidung blockiert⁴⁸³. Diese Tatsache führte KOHLER und PECHET⁴⁸³ zu dem Schluß, daß das Kalzitronin die Knochenresorption hemmt. RASMUSSEN und FEINBLATT⁷³³ (1971) untersuchten die Wirkung von PTH und KALZITRONIN auf Hydroxyprolin- und Elektdyausscheidung, Plasmakalzium und -Phosphat, Kalziumgleichgewicht und Ausscheidung von Radiokalzium bei TPTX-Ratten ohne Vitamin D. Die Ergebnisse wurden mit denen verglichen, die sich unter denselben Bedingungen bei Vitamin D-gefütterten Ratten ergeben: Eine über mehrere Stunden fortdauernde vermehrte Hydroxyprolinausscheidung im Harn zeigte sich ungefähr 30 Stunden nach der Parathyreoidektomie bei den Tieren mit Vitamin D-Mangel, wurde aber bei den mit Vitamin D-gefütterten Tieren nicht bemerkt. Sie wurde durch große Kalziuminfusionen gehemmt. Eine Infusion von PTH oder Kalzitronin erhöhte die Hydroxyprolinurie bei den Tieren mit Vitamin D-Mangel noch mehr. Das PTH steigerte die Hydroxyprolinurie bei den mit Vitamin D-gefütterten Tieren, aber das Kalzium löste eine auffallende Senkung aus. Die Ursachen der Veränderungen der Hydroxyprolinausscheidung sind komplex und ungewiß. Östradiol und Östriol blockieren die Hydroxyprolinurie nach der Gabe von PTH⁴⁶³.

Die Wechselbeziehung mit Vitamin D

Vitamin D beeinflusst auch den Knochenstoffwechsel^{375,725}, obwohl seine physiologische Rolle noch diskutiert wird.

Trotz umfassender Bemühungen gibt es wenig direkte Beweise, daß das Vitamin D die Kollagensynthese oder die Mineralzunahme stimuliert. Eine Wirkung des Vitamins D auf die Mineralzunahme ist aufgrund einiger klinischer Befunde anzunehmen. Seit der Arbeit von CARLSSON^{122,123} besteht andererseits allgemeine Übereinstimmung, daß das Vitamin D die Knochenresorption fördert. Das PTH scheint für seine Knochenmineralmobilisierung vom Vitamin D abhängig zu sein^{32,732}; Kalzitinin wirkt offensichtlich am Knochen unabhängig vom PTH und Vitamin D⁵⁹¹, obgleich seine Darmwirkung wohl Vitamin D-abhängig ist⁶³⁵. Pharmakologische Dosen von Vitamin D erhöhen die Knochenresorption, und physiologische Dosen verstärken wahrscheinlich die Wirkung des PTH^{179,732}. Die Auseinandersetzung über die Beziehungen zwischen den Wirkungen dieser beiden Agentien auf den Knochen wird noch weitergeführt. Einige Untersuchungen betonen, daß PTH unfähig ist, die Kalziummobilisierung bei Tieren mit Vitamin D-Mangel zu fördern^{371,375,563}.

Bei Ratten mit einem auffallenden Defizit an Vitamin D übt das Kalzitinin eine hypokalzämische und hypophosphatämische Wirkung aus; das PTH dagegen ruft keine Reaktion hervor, es sei denn, daß Kalzitinin gegeben wurde, um eine starke Hypokalzämie auszulösen⁵⁹¹. Man nimmt an, daß das Vitamin D in einem Transportsystem für Kalzium in den Knochenzellen eine Rolle spielen kann und daß PTH und Kalzitinin die Zellmembrandurchlässigkeit für Kalzium und höchstwahrscheinlich auch Magnesium ändern.

Andererseits wurde behauptet, daß das PTH seine charakteristische knochenmobilisierende Wirkung auch bei Tieren mit Vitamin D-Mangel hervorruft^{615,827}. Da in diesen letzten Untersuchungen die hormonalen Antworten sehr unterschiedlich waren, litten die Tiere vielleicht nicht an einem ausgeprägten Vitamin D-Mangel. Ein absoluter Vitamin D-Mangel ist sehr schwierig zu erreichen⁸³⁹ und kann bei Ratten zum Beispiel durch Gabe von nur 0,3 E des Vitamins behoben werden⁷³². Wie von ZULL und Mitarb.^{975,976} und NORMAN⁶³¹ nachgewiesen, werden die Wirkungen von Vitamin D auf den Knochen durch frühzeitige Gabe von Actinomycin D blockiert - ähnlich wie bei der Gabe von PTH.

Die Wirkung auf die Niere

Die Gabe von PTH oder PTE führt beim Menschen^{136,238,412,426,479,626,381}, bei PTX-Ratten^{32,80,435,482,553} und bei PTX-Hunden^{391,479,788,942} zu einer schnell vermehrten Ausscheidung von Phosphat-, Natrium-, Kalium- und Bicarbonationen^{238,508,625} und Aminosäuren³¹¹ sowie zu einer verminderten Ausscheidung von Wasserstoff-, Ammonium-, Kalzium^{245,486} und Magnesiumionen³¹³.

HELLMAN und Mitarb.³⁹¹ lieferten den Beweis, daß eine erhöhte Bicarbonat- und erniedrigte Wasserstoffionen-Ausscheidung vor einer Veränderung der Phosphatausscheidung stattfindet. Sonst steht keine Information zur Verfügung, die zwischen einer primären Hormonwirkung auf den Transport dieser Ionen oder einer Veränderung der Membranfunktion unterscheidet, die zu einer gleichzeitigen Veränderung des Transports bei allen Ionen führt.

In diesem Zusammenhang weisen Untersuchungen des Transports von bivalenten Ionen in isolierten Mitochondrien darauf hin, daß eine Veränderung des Flusses einer Kation ein Wiederauftreten aller Kationen und Anionen quer durch die Membrane auslöst⁷²⁴.

TALMAGE und KRAINTZ⁸⁶⁵ bewiesen, daß PTH die Nierenschwelle für Kalzium kontrolliert. Stop-Flow-Experimente weisen nach, daß PTH eine erhöhte distal-tubuläre Resorption von Kalzium verursacht⁹⁴²; PTE ändert den Fluß des Kalziums durch die proximalen Tubulen bei Ratten nicht²⁹¹.

Ein Einfluß des Hormons auf die Nierenausscheidung des Phosphats wurde mit größter Aufmerksamkeit beobachtet. Schon fünfzehn Minuten nach Gabe des Hormons entweder als intravenöse Infusion in die peripheren Venen⁴²⁶ oder direkt in die renale Arterie⁴¹⁴,⁷⁰³ erfolgt ein verstärkter Einbau von³² Phosphat, z.B. als Phospholipid, sauer lösliches Phosphat, lösliches organisches Phosphat und Nucleinsäure-Phosphat der Niere²²⁶. Es wurde von vielen Forschern^{311,391,414,426,513,671,703,787,942} festgestellt, daß die direkte Infusion des gereinigten Hormons in eine renale Arterie eines anästhesierten Hundes oder anderer Tiere zu einer einseitigen Phosphaturie ohne Veränderungen der Filtrationsgeschwindigkeit oder des renalen Plasmaflusses führt und daß das PTH direkt auf die Säugetierrentubuli wirkt - eine Tatsache, die schon für die Vogelniere von LEVINSKY und DAVIDSON⁵²³ festgestellt wurde. Es sieht auch so aus, als ob die Inhibitoren der RNS- und Proteinsynthese, z.B. Actinomycin D und Puromycin, nicht die nierentubuläre Antwort zum PTH veränderten - im

Gegensatz zu ihrer Wirkungen auf das Hormon im Knochen^{231,726}.
EISENBERG²³⁰ postulierte, daß die Wirkungen des PTH auf die
tubulären Zellen durch intrazelluläre Verlagerung der Kalzium-
ionen ausgelöst sein können.

Die Wirkungsstelle des PTH in den Nierentubuli bleibt ungewiß.
Die meisten Forscher neigen zu der Auffassung, daß seine
Hauptwirkung die Hemmung der Phosphatresorption im proximalen
Nephronabschnitt ist^{125,323,414,426,507,671,683,703,787,856,}
^{920,923,942}. NICHOLSON und SHEPHERD⁶²¹, UEHLINGER⁹⁰¹ und AMIEC
und Mitarb.²⁶ beobachteten dennoch eine Hemmung der distalen
Resorption von Phosphat. BARTER⁵⁸ prüfte den Beweis für
eine renale Ausscheidung des Phosphats bei Säugetieren nach und
stellte fest, daß sie weder beim Menschen noch beim Hund vor-
kommt. Die Phosphatausscheidung wurde andererseits bei niedrigen
Ordnungen bewiesen^{402,565}. LEVINSKY und DAVIDSON⁵²³ wiesen
darauf hin, daß sie bei Hühnern vorkommt und daß die Phosphat-
ausscheidung sich bei ihnen erhöht, wenn PTE in die renal-
portalen einfließen kann. Die Untersuchungen von NICHOLSON
und Mitarb.^{620,621} über den eigentlichen tubulären Nieren-
apparat der Hundeniere, der selektiv chemisch zerstört wurde,
wiesen auch eine Hormon-stimulierte aktive Phosphatsekretion
nach. Die meisten Untersuchungen über die Hormonwirkung auf
die renale Behandlung des Phosphats einschließlich der Stop-
Flow-Untersuchungen von CARONE¹²⁵ wurden jedoch als Beweis
einer verminderten proximalen Resorption angesehen. Bei ihren
Auswertungen nahmen diese Forscher an, daß das Plasmaphosphat
total filtrierte wird, trotz der Entdeckung von WALSER⁹²⁰, daß

nur 75 bis 90% ultrafiltrierbar sind. Wenn die letzterwähnte Tatsache betrachtet wird, verlangen die meisten Daten, die auf ein Fehlen einer Phosphatsekretion hinweisen, neu überprüft zu werden. Falls die einzige Wirkung des Hormons die Hemmung der proximalen Resorption wäre, wäre es schwierig, die Tatsache zu erklären, daß das PTH die Anhäufung von ³²P im renalen Rattengewebe stimuliert, wenn es in vivo gegeben wird^{201,225,896,609}, wenn es in die renale Arterie der isolierten Rattenniere infundiert wird und wenn es in vitro zu Kollagenase-isolierten renalen Tubuli zugesetzt wird (ARNAUD und RASMUSSEN, unveröffentlicht). Eine erhöhte Radiomarkierung von anorganischen säurelöslichen Lipiden und Nucleinsäure-Fractionen wird ebenfalls beobachtet, aber keine Komponente wird isoliert²²⁶, woraus man schließen kann, daß ein erhöhter Umsatz des zellulären organischen Phosphats die primäre Veränderung ist.

Aufgrund der Bestimmung der CAMP-Ausscheidung, die bereits beträchtlich vor der Phosphaturie angestiegen war, ist AURBACH⁴² (1972) der Meinung, daß die Ausscheidung von Phosphat im Harn wahrscheinlich ein sekundäres Phänomen anstatt einer primären und spezifischen Wirkung des Hormons darstellt.

COHN und Mitarb.¹⁵⁵ berichteten 1967 über eine Hemmung der Atemkontrolle, der Atmung und der Phosphorylierung in den Mitochondrien von Rattennierenrinden nach Gabe von PTH in vivo. Diese Veränderungen bedingen sich mit einer auffallenden Konzentrationssteigerung des Kalziums und des organischen Phosphats in der ganzen Niere und in den Mitochondrien gegenseitig.

Obwohl ein Hauptteil des mit den Mitochondrien assoziierten Kalzium als Kunstprodukt infolge der Homogenisierung des Gewebes betrachtet wurde, scheint ein Teil der Anhäufungen des Kalziums innerhalb der Mitochondrien durch das PTH verursacht zu werden. Eine Steigerung von Nebenschilddrüsengröße und -Aktivität wies auf eine erhöhte PTH-Ausschüttung hin, eine Niereninsuffizienz trat als Begleiterscheinung auf⁴⁴⁰. Das Endversagen der Nieren ist auch mit einem erhöhten Nierenphosphatstau und -Verkalkung verbunden.

Ein Mangel an Magnesium bewirkte eine Nierenverkalkung bei der intakten, aber nicht bei der PTX-Ratte⁵⁸³. Bei Ratten mit einem Magnesiummangel entwickelt sich eine Hyperkalzämie, Hypophosphatämie und eine Hypophosphaturie. Diese Veränderungen weisen auf einen HPT hin. Die ersten beiden Veränderungen finden sich nicht bei PTX-Ratten, aber die Phosphaturie besteht weiter³¹⁷. Ein weiterer Beweis der gegenseitigen Beziehung zwischen Serummagnesiumkonzentration und PTH-Aktivität ist in der Veröffentlichung von GITELMAN und Mitarb.³¹⁸ zu finden, die von einer Hypermagnesämie-verursachten Hemmung der Aktivität der Drüsen berichten. RASMUSSEN und Mitarb.⁷⁴¹ wiesen nachdrücklich auf die Wichtigkeit der Magnesiumkonzentration hinsichtlich der Wirkung des PTH auf die Mitochondrien hin.

Wenn PTH in vitro zugesetzt wird, stimuliert es die anion-abhängige Atmung in isolierten Leber- und Nierenmitochondrien. Diese Reizbenatwortung hängt vom Magnesium (oder Manganese)

und einem Substrat ab und wird durch "Uncoupler" und Inhibitoren des Elektronentransportes, aber nicht durch Oligomycin oder Triethyltin gehemmt. Die Reaktion ist dosis-abhängig.

Sowohl gereinigtes PTH als auch PTE hemmen deutlich die Kalzium-stimulierte Atmung isolierter Mitochondrien, wenn organisches Phosphat vorhanden ist. Fehlt das Phosphat, dann ist keine Wirkung zu sehen¹⁷⁶. Eine empfindliche und spezifische in vitro Reizbeantwortung wird bei der geringen Menge von 0,0025 ng/ml des Reinhormons beobachtet. Zwei andere Polypeptide, die aus dem durch Sephadex-Chromatographie hergestellten Extrakt isoliert worden waren, verursachten keine derartige Reaktion. RASMUSSEN und Mitarb.⁷⁴¹ konnten PTH-Wirkungen von denen anderer basischer Proteine, z.B. Histon und Polylysine, in einem in vitro Leber- oder Nieren-Mitochondrien enthaltenem System unterscheiden. PTH-Konzentrationen in der Größen-Ordnung von 2×10^{-8} lösen eine zweifache Erhöhung der mitochondrialischen Succinat-Decarboxylierungsgeschwindigkeit aus; diese Konzentration des Hormons ist nicht viel größer als die im Plasma bei Patienten mit HPT. Eine Untersuchung von SCHWARZ und JOHNSON⁸³² sprach jedoch nicht für die Spezifität der PTH-Wirkung auf Mitochondrien im Vergleich zum Histon.

Alle vorhandenen Daten könnten durch die Annahme erklärt werden, daß die Wirkung des Hormons zu einer Erhöhung der Konzentration des organischen Phosphats in den renalen Tubuluszellen führt. Im proximalen Tubulus würde es eine verminderte tubuläre Resorption durch eine Erhöhung des Konzentrationsgradienten bewirken, was

ein Überschreiten der Schwellenkonzentration im Lumen bedeutete⁶²¹ und im distalen Anteil, wo die Phosphatkonzentrationen im Lumen niedriger sind, könnte es eine Phosphatausscheidung auslösen. Im Gegensatz zur Wirkung auf den Knochen ist die Wirkung auf die Nieren vom Vitamin D unabhängig³³. MACINTYRE und Mitarb.³⁰⁵ bewiesen dennoch, daß PTE die Umwandlung von 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere hemmt. Sie behaupteten deshalb, daß PTH den Vitamin D-Stoffwechsel durch die Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration in der Nierenerfolgsszelle beeinflußt. Die Ergebnisse können das Vorkommen eines Vitamin D-Mangels beim primären HPT erklären, und eine derartige Wirkung des PTH würde an der Vitamin D-Resistenz bei chronischem Nierenversagen mitwirken. Andererseits zeigten RASMUSSEN und Mitarb.⁷⁴⁶ (1972), daß PTH in Dosen von 5,0 bis 50,0 ng/ml die Umwandlung von 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol verstärkt.

Vermutlich spielt das PTH eine wesentliche Rolle im Sulphatstoffwechsel^{109,740,804}. Wenn es einer parathyreoidektomierten Ratte eingegeben wurde, bewirkte das PTH einen erhöhten Serum-sulfat Spiegel mit einer verminderten renalen Sulfatausscheidung⁷⁸⁶.

Die Wirkung auf den Magendarmkanal

Berichte über die Wirkung des PTH auf die intestinale Kalziumabsorption beim Menschen beruhen hauptsächlich auf indirekten Beweisen, die von klinischen Untersuchungen bei Patienten mit entweder Hypo- oder Hyperparathyreoidismus abgeleitet worden waren. TALMAGE und ELLIOTT⁸⁶⁴, RASMUSSEN⁷¹⁹ sowie SCHACHTER

und ROSEN⁸²³ beobachteten eine Verminderung der Kalziumabsorption nach Parathyreoidektomie. ALBRIGHT und Mitarb.¹⁰ berichteten, daß die Kalziumabsorption bei Menschen mit HPT erhöht ist. Diese Befunde wurden in der Zwischenzeit von anderen Forschern bestätigt^{84,447,505,529,813}. BORLE und Mitarb.⁹⁹ behaupteten, daß das Hormon den Phosphattransport durch die Darmwand steigert, aber sie schlossen die Möglichkeit aus, daß diese Wirkung die Folge einer erhöhten Kalziumabsorption ist. Diese Forschungen weisen nach, daß PTH den Kalziumtransport im Dünndarm beschleunigt, aber andere Untersuchungen unterstützen diese Befunde nicht^{178,925}. PTE hat bei "normalen" Menschen keine Wirkung auf die Kalziumabsorption im Darm, wenn die faecale Ausscheidung gemessen wird^{11,38} oder auf den Kalziumtransport, wenn es als Strömungsgeschwindigkeit in einer Richtung verfolgt wird⁹³⁷. Obgleich diese Unvereinbarkeit nicht erklärt wird, stimmt man überein, daß das PTH wahrscheinlich die Kalziumabsorption über den Darm steigert, und daß das Vitamin D für diese Aktivität nötig ist^{178,725}. WILLS und Mitarb.⁹⁵⁰ behaupteten, daß das PTH beim Menschen eine kleine aber bedeutungsvolle Rolle bei der Förderung der intestinalen Absorption des Kalziumsspielt. Der Mechanismus, durch den das PTH auf die Absorption des Kalziums wirkt, ist unbekannt; es wird angenommen, daß er von Veränderungen des Schleimhautzellentransports für Kalzium abhängig ist. Infolge ihrer Untersuchungen an Rattenleberzellen berichteten CHAUSMER und WALLACH¹⁴⁴ (1968), daß PTH eine allgemeine Wirkung auf den zellulären Transport besitzt. Die Ergebnisse der Untersuchungen von OLSON und Mitarb.⁶³⁵ sind noch nicht vollkommen;

sie wiesen jedoch durch die Infusion von PTH in den isolierten, vaskulär-durchströmten Dünndarm eine Stimulierung der Kalziumabsorption nach 30 Minuten hin nach.

Es ist sicher, daß die Kalziumabsorption bei den Tieren mit Vitamin D-Mangel auffallend unterdrückt ist und daß die binnen einiger Stunden nach oraler oder parenteraler Gabe des Vitamins auf den normalen Stand zurückgeführt wird^{212,373,623,820,821,822,924}. Sowohl Studien über die Wirkung des Actinomycins D auf einen Vitamin D-induzierten Kalziumtransport^{873,975,976} als auch der Beweis einer Vitamin D-stimulierten Aufnahme des Uridins in RMS des Hühner-Darms⁶³¹ führten zu dem Schluss, daß diese Wirkung von RMS und von der Proteinsynthese abhängig ist. WASSERMAN und TAYLOR^{926,927} entdeckten, daß die Stimulierung der Kalziumabsorption durch Vitamin D beim rachitischen Huhn mit dem Erscheinen einer in der duodenalen Schleimhaut vorkommenden Proteinfraction, die einen löslichen Komplex mit Kalzium aufbaut, assoziiert ist (= sogenanntes "kalziumbindendes Protein").

Aus diesen Beobachtungen ist zu entnehmen, daß Vitamin D die Synthese eines Proteins induziert, das für die optimale Aktivität des Kalziumtransportsystems nötig ist. Ob ein ähnliches System in der Kalziumverschiebung in anderen Geweben, einschließlich Knochen, mitwirkt, wurde noch nicht geklärt.

PTH soll auch auf die Augenlinsen einwirken. Diese Behauptung beruht auf den folgenden Beobachtungen⁵³⁷:

1. die Erhöhung des Linsenkalziums bei PTX-Tieren, wenn das Kalzium in der Extrazellulär-Flüssigkeit gleich-

zeitig ist;

2. die Erniedrigung des Kalziumgehaltes der Linsen nach Inkubation mit einem rohen PTE in vitro.

PTH und das zyklische 3',5'-Adenosinmonophosphat

Seit der ersten Beobachtung¹⁹⁶, daß Vitamin D und PTH die Freisetzung von Kalzium aus isolierten Mitochondrien beeinflussen, weisen einige Untersuchungen darauf hin, daß das PTH den Mitochondrienstoffwechsel beeinflusst^{40,40a,260,723,735,736,737,784,785}. PTH fördert in den Mitochondrien die Aufnahme von Phosphat, Sulfat, Magnesium, Kalium, und Wasser und beschleunigt die Abgabe von Wasserstoff- und Kalziumionen in Gegenwart eines oxydierbaren Substrates und in einzelnen Fällen von ATP^{33,785}. RASMUSSEN, OGATA und HAWKER (1967) fanden im Laufe ihrer Untersuchungen einen engen Zusammenhang zwischen oxydativer Phosphorylierung, Atmungskette und hormonbedingter Aufnahme von Phosphat und Magnesium im Mitochondrien. Diese Aufnahme geht mit einem gesteigerten Sauerstoff-Verbrauch der Mitochondrien einher. Dabei kommt es zu einer Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung der Atmungskette; der Sauerstoff-Verbrauch wird gefördert, ohne daß gleichzeitig ATP gebildet wird. Die Rasmussen-Hypothese, daß die primäre Wirkung des Hormons darin besteht, die Permeabilität der inneren Mitochondrienmembranen für Magnesium und Kalzium zu verändern, wurde von GEKLE³¹¹ (1971) unterstützt.

RASMUSSEN behauptet, daß Rinder-PTH zwei Wirkungen besitzt,

die sich an der Zellmembrane gegenseitig beeinflussen: es beschleunigt den passiven Eintritt des Kalziums in die Zelle hinein und es aktiviert das membrangebundene Enzym, die Adenylzyklase. Die nachfolgende Erhöhung des intrazellulären CAMP⁸⁴⁴ verursacht einen Ortswechsel des intrazellulären Kalziums aus den Organellen ins Cytosol. Die kombinierten Wirkungen der direkten PTH-Wirkung auf die intrazellulären Membranen zu einer raschen Erhöhung der Kalziumkonzentration im Cytosol. Diese Steigerung wird jedoch durch einen Rückkopplungsmechanismus gehemmt, indem eine erhöhte Kalziumkonzentration im Cytosol die CAMP-Bildung sistiert.

Das meiste intrazelluläre Kalzium befindet sich in den Mitochondrien, und ein Fließgleichgewicht durch die Mitochondrienmembrane reguliert die intrazelluläre Konzentration des freien Kalziums, die normalerweise etwa 10^{-6} M beträgt. Das PTH regt die Adenylzyklase auf der Zelloberfläche an, Pyrophosphat und CAMP zu bilden.

Der Möglichkeit, daß PTH-Aktivität durch CAMP vermittelt sein kann, schenkte man während der letzten Zeit große Aufmerksamkeit. 1967 wiesen CHASE und AURBACH¹³⁷ nach, daß sich die CAMP-Konzentration im Harn bei der Ratte und beim Menschen als Antwort auf das PTH erhöht. Sie wiesen¹³⁸ (1968) auch auf eine PTH-empfindliche Adenylzyklase im kortikalen Teil der Rattenniere hin, während RASMUSSEN und TENENHOUSE⁷⁴⁴ CAMP-Anhäufungen in den Nieren von Ratten nach einer PTH-Infusion

beobachten konnten. Nicht lange danach wurde festgestellt, daß das Dibutyrylderivat des CAMP (DBCAMP) in vivo⁹³⁴ oder in vitro^{713,738,905} Wirkungen ähnlich denen verursacht, die als physiologische Antwort auf das Hormon bekannt sind. DBCAMP ist wirksam, selbst wenn exogenes CAMP wenig oder keine Aktivität besitzt. Es wird allgemein angenommen, daß DBCAMP in diesen einzelnen Fällen aktiver ist, weil es durch biologische Membranen leichter als das CAMP durchdringt und weil es gegen die Wirkung des 3',5'-Nukleotidphosphodiesterase widerstandsfähiger ist^{90,582}. HEERSCHKE und AURBACH³⁸⁴ behaupten, daß die biologische Wirkung des DBCAMP auf den Knochen durch eine Hemmung der intrazellulären Phosphodiesterase-Aktivität und folgende Steigerung der Konzentration des endogenen CAMP ausgelöst wird. Selbstverständlich kann die Möglichkeit, daß das DBCAMP selbst eine Wirkung besitzt, nicht ausgeschlossen werden.

WELLS und LLOYD⁹³² (1967) entdeckten, daß Theophyllin, ein Inhibitor des zyklischen Nukleotidphosphodiesterase, die die Hydrolyse des CAMP zum Adenosin-5'-Monophosphat katalysiert, in einer Dosis von 120 mg/Kg bei PTX-Ratten eine schnelle und auffallende Hyperkalzämie ziemlich langer Dauer verursacht und daß normale Tiere nicht empfänglich sind. DBCAMP bewirkte dieselbe Reaktion⁹³⁴. Wenn PTE und Theophyllin PTX-Ratten gegeben werden, lösen sie eine Hyperkalzämie von geringerem Ausmaß aus, woraus zu entnehmen ist, daß das Theophyllin die Wirkung des PTH hemmt. Ebenso wie das Theophyllin wirkten Katecholamine nicht auf die Kalzämie bei normalen Ratten, aber beide induzieren eine Hyperkalzämie

bei PTX-Ratten. Imidazol, ein Stoff, der die Phosphodiesterase *in vivo* stimuliert, verursacht bei Ratten eine Hypokalzämie und wirkt den hyperkalzämischen Effekten des PTE, Theophyllins und DBCAMPs entgegen^{932, 934}. Der Effekt von DBCAMP wird durch Kalzitinin wirksam blockiert. Die PTH-induzierte Ausscheidung von Magnesium und Kalzium wird jedoch nach einer Infusion von DBCAMP nicht beobachtet. Theophyllin potenziert die Wirkung niedriger Dosen des Nukleotids, aber hat keine Wirkung auf das PTH. BECK und Mitarb.⁶⁴ schlugen vor, daß das Prostaglandin E_1 die Wirkung des PTH durch eine Verminderung seine Effekte auf Adenylzyklase hemmte.

Die Untersuchungen von VAES⁹⁰⁵ wiesen darauf hin, daß DBCAMP *in vitro* die Abgabe von Kalzium und die Freisetzung von Laktat, Zitrat und bestimmten lysosomalen Saurehydrolasen bei fötalen Rattenknochen in der Gewebekultur verursacht. RAISZ und Mitarb.⁷¹³ erhielten ähnliche Daten über die Freisetzung von Kalzium in diesem Testsystem. Exogenes DBCAMP und Substanzen, die die Konzentration des endogenen CAMP erhöhen, wirken auf den Kalziumstoffwechsel ähnlich wie PTH.

CHASE und AURBACH¹³⁰ entdeckten, daß PTH und Vasopressin eine Adenylzyklase in der Niere aktivieren, aber die örtlichen Stellungen der Rezeptoren sind verschieden. PTH wirkt primär in der Nierenrinde, dieser Befund stimmt mit der Wirkung des PTH auf den Kalzium- und Phosphattransport im proximalen Tubulus überein; Vasopressin beeinflusst primär das Mark. Die stimulierende Wirkung von PTH auf die Rattennieren-Adenyl-

zyklase wurde auch von DOUSA und RYCHLIK²¹¹ untersucht, und CHASE und Mitarb.¹⁴³ beschrieben eine mangelhafte Ausscheidung von CAMP bei Patienten mit dem PsHoPT nach PTH-Verabreichung. CHASE und Mitarb.¹⁴² sowie CHASE und AURBACH¹⁴⁰ wiesen nach, daß PTH die Knochenadenylzyklase und die Anhäufung von CAMP in fötalen Rattencalvarien stimuliert.

Pyrophosphat verstärkt den Fluß des Kalziums in die Zelle; diese Kalziumaufnahme in die Zelle gleichzeitig mit der Ausschüttung von CAMP kann vielleicht ein generelles Phänomen in allen Zellen sein, in denen die Adenylzyklase aktiviert wird, und die Wirkung des zweiten Messengers in der Zelle kann wohl von dieser Strömung abhängig sein.

Die Wirkung des Pyrophosphats erklärt wahrscheinlich die frühe kurzzeitige Senkung des Plasmakalziums-Spiegels nach PTH-Gabe^{120,169,170,171,173,664,883}. Pyrophosphat wirkt bereits in der PTH-induzierten Verminderung der tubulären Resorption des Phosphats mit. In Zellen, die auf PTH reagieren, erhöht die intrazelluläre Mobilisierung von CAMP die Kalzium-Ausschüttung aus Mitochondrien und den Kalziumabstrom aus den Zellen.

ORIMO und Mitarb.⁶³⁹ berichteten, daß PTH die Pyrophosphatase-Aktivität in der Tibia von TPTX-Ratten beträchtlich vermindert. Dieselben Autoren behaupten, daß die Veränderung der Pyrophosphatase-Aktivität in der Folge den Mechanismus der Wirkung vom Kalzitonin und PTH beeinflußt. In Anbetracht der Tatsache,

daß die Pyrophosphatase durch die Hemmung der Verkalkung eine Hauptrolle in der Regulierung des Knochenaufbaus spielt, würde ihre Entfernung durch das Pyrophosphat die Knochen-Mineralisierung fördern. FLEISCH und Mitarb.^{274,275} behaupten, daß PTH durch die Aktivierung der Knochenpyrophosphatase die Knochenresorption verursacht. Die Untersuchung von AVIOLI und Mitarb.⁴⁹ sowie TENENHOUSE und RASMUSSEN⁸⁷⁵ stimmen mit dieser Behauptung nicht überein. Das Pyrophosphat ist jedoch eine der beiden Produkte der Adenylzyklase-Reaktion⁸¹⁷. BORLE⁹⁸ (1970) schlug aufgrund seiner Untersuchungen an isolierten Zellen vor, daß das Pyrophosphat die Kalzium-Aufnahme der Zellen aktiviert, und daß es deshalb das physiologisch bedeutendere Produkt der Adenylzyklase bei der PTH-Wirkung ist. Dennoch verursachte eine Pyrophosphatase-Infusion weder Veränderungen im Knochen noch in den Nieren, wie man sie dagegen bei einer PTH-Infusion sieht^{194,734}.

PTH erhöht den CAMP-Inhalt der embryonalen Knochenzellen¹⁴¹. Da PTH den CAMP-Inhalt von Epiphysen-Knorpelzellen erhöht, obwohl sie sehr verschieden von der auf den Schaft ist, schlug HERMANN-ERLEE⁴⁰⁴ vor, daß die Wirkung von PTE auf Epiphysen-Knorpelzellen auch durch das CAMP hervorgerufen ist.

Wie von ARNAUD, TSAO und OLDHAM³⁵ (1970) beschrieben, wurden die meisten Untersuchungen der biologischen und immunologischen Aktivitäten^{33,74,76,642,688,689,694,802,870,871a} sowie die Aminosäuresequenz^{689,694} und die spezifische molekulare Struktur^{222,689} des PTH an Präparationen durchgeführt, die aus Rinder-Drüsengewebe isoliert und extrahiert worden waren, und zwar unter Verwendung von Reagenzien^{33,379,689}, die die natürliche Struktur des Moleküls unter Umständen verändern können. ARNAUD, TSAO und OLDHAM³⁵ stellten ein Antiserum her, das zwischen dem PTH aus Extrakten menschlicher Adenome und dem PTH in Seren von Patienten mit HPT unterscheiden kann. Es ist daher möglich, daß im folgenden ein PTH-Molekül beschrieben wird, das mit dem natürlichen PTH des Serums nicht völlig identisch ist.

Heute ist die chemische Formel des extrahierten PTH von verschiedenen Spezies bekannt. Es handelt sich beim Rind um eine aus 84, beim Schwein aus 84 und beim Menschen aus 85 bekannten Aminosäuren zusammengesetzte Polypeptidkette, von denen sogar die Sequenzen in großen Teilen bekannt sind (Tab.1). PTH ist ein einkettiges Polypeptid, das weder Disulfid- noch Zwischenketten-Kovalentbindungen besitzt. Es enthält kein Cystein⁸⁹⁵. Bestimmte Aminosäuren, wie Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin, Methionin, kommen nur ein- oder zweimal im Molekül vor und stellen zweckdienliche Marker zur Identifizierung von Fragmenten bei der Aufklärung der Aminosäuresequenz dar.

Molekulargewicht und elektrische Nettoladung von Rinder-, Schweine- und Human-PTH scheinen ähnlich zu sein. Sie reagieren daher gleichartig während der ersten Fraktionierungsschritte und der Sephadex-Gel G 100-Filtration; die Verteilungskoeffizienten K_d von Schweine-, Rinder- und Human-PTH sind 0,44, 0,50 bzw. 0,45⁹⁵⁶. Außerdem lassen sich die drei Hormone unter ähnlichen Bedingungen von Carboxymethylzellulose als Ionaustauscher eluieren. Es gibt jedoch bestimmte Unterschiede hinsichtlich der Aminosäurezusammensetzung, z.B. besitzt die Aminosäuresequenz von Schweine-PTH 6 Unterschiede im Vergleich zum Rinder-Hormon. Das Amino-terminale Alanin des Rinder-Hormons ist durch Serin ersetzt, das Phenylalanin an der Position 7 durch Leucin, Methionin an der Position 18 durch Leucin, Alanin in Position 42 durch Valin, für Tyrosin in Position 43 durch Histidin und durch Alanin die Asparaginsäure an Position 74⁶⁴⁹. Die aus der Aminosäuresequenz berechneten Molekulargewichte sind ebenfalls ähnlich. Nach Untersuchungen im Rohrzucker-Dichte-Gradienten von O'RIODRAN und Mitarb.⁶⁴³ (1967) wäre jedoch für das menschliche PTH ein niedrigeres Molekulargewicht zu erwarten.

Oxydation und Acetylierung führen zum Verlust der biologischen Aktivität^{342,346}. Dies wurde von RASMUSSEN und CRAIG⁷³⁰ (1962) bestätigt. Die biologische Aktivität des Hormons wird weitgehend abgeschwächt bzw. völlig zerstört durch Perameisensäure oder durch Oxydation der Methioninreste mit Wasserstoff-superoxyd^{730,871a}, durch Abbau des Tyrosins durch Tyrosinase und durch Umwandlung des Tryptophans durch Reaktion mit

2-Hydroxy-5-nitrobenzylbromid⁶⁸⁹; wenn die Nettoladung des Polypeptids durch eine Veresterung mit Methanol oder durch eine Acetylierung umgewandelt wird, ist die biologische Aktivität ebenfalls zerstört oder erheblich herabgesetzt. Die immunologischen Eigenschaften werden durch Oxydation nicht verändert^{690,871a}. Behandlung des Hormons mit Bromcyan führt zum Verlust der biologischen Aktivität, nicht aber der immunologischen Eigenschaften⁶⁹⁰. Durch Acetylierung der Aminogruppen mit Methanol-HCl und Oxydierung des Tyrosinrestes mit der Tyrosinase entsteht ein Molekül mit nur geringer oder keiner biologischen Aktivität und mit verändertem immunologischem Charakter⁶⁹⁰.

Nach den damals verfügbaren Daten schien die minimale strukturelle Forderung für die biologische und immunologische Aktivität des Hormons in einem Bereich nahe dem C-terminalen Ende zu liegen⁶⁹⁰. Später wurde angenommen, daß für die biologische Aktivität die endständigen 30 Reste am N-terminalen Ende des Moleküls verantwortlich sind⁶⁹⁵. Die jüngsten Befunde sprechen dagegen, und es wurde bewiesen, daß beim Rinder-Hormon das N-terminale Fragment von 29 Aminosäuren, das durch milde Säurehydrolyse des natürlichen Moleküls hergestellt wird⁴⁷⁴, und ein aus 34 Aminosäuren bestehendes Teilmolekül, das durch Peptidsynthese hergestellt werden kann^{698,105}, biologisch und immunologisch aktiv sind.

Schwein-PTH enthält kein Tyrosin, und diese Aminosäure ist auch nicht in den aktiven Fragmenten (1 bis 29 bzw. 1 bis 34) des BPTH-I gefunden worden. Tyrosin ist also kein notwendiges

Strukturmerkmal des PTH, selbst wenn aus früheren Struktur-Aktivitätsuntersuchungen geschlossen wurde, daß dieser Rest für die biologische Aktivität wichtig sei⁶⁸⁹.

Die Bestimmung der Aminosäuresequenz (Tab.2) des aus Rinder-Drüsen extrahierten PTH führte zur Synthese des schon erwähnten Tetratriacontrapeptids, das den N-terminalen 1 bis 34-Resten des natürlichen Moleküls entspricht⁴¹. Das synthetisierte Peptid ist biologisch und immunologisch identisch mit dem entsprechenden Peptid des natürlichen Moleküls. Biologische Bestimmungen bewiesen, daß die notwendigen Forderungen für die physiologische Wirkung vom N-terminalen 1 bis 34-Polypeptid erfüllt werden⁶⁹³. Die Wirksamkeit der synthetischen Sequenz im Vergleich zu jener des natürlichen Peptids ist in vitro größer als in vivo; es wurde daraus gefolgert, daß das C-terminale Ende des zirkulierenden, natürlichen Hormons das aktive N-terminale Ende von einem schnellen Abbau schützen kann⁶⁹⁵. SHERWOOD, RODMAN und LUNDBERG³⁰³ (1970) diskutieren, daß das Hormon in der Drüse ein Proparathormon mit 15 bis 30 zusätzlichen Aminosäuren ist und sich vom sezernierten PTH unterscheidet. KEMPER und Mitarbeiter⁴⁷¹ (1972) rechnen mit 15 bis 50 zusätzlichen Aminosäuren. Es besteht nur eine partielle immunologische Identität. Dies scheint eine biologische Erklärung für die bisherigen Schwierigkeiten mit dem Radioimmunoassay und die entsprechenden stark differierenden Ergebnisse zu sein. Ein möglicher Vorläufer des PTH wurde aus Rinder-Nebenschilddrüsen von CHU und Mitarbeiter¹⁴⁹ (1971) fraktioniert, der ein Molekulargewicht von 12.500 besitzt und aus 108 Aminosäuren besteht. POTTS und Mitarb.⁶⁹⁵ (1972) sind inzwischen der Meinung, daß das 1 bis 34 Peptid ein Prohormon sein könnte.

Drei Rinder-Isohormone wurden isoliert, die 34 Aminosäuren-Reste besaßen. Die Aminosäurezusammensetzungen (Tab.3) von BPTH-I und -II unterscheiden sich nur durch das Vorhandensein eines einzelnen Threonin-Restes und eines fehlenden Valin-Restes im BPTH-II. BPTH besitzt kein Threonin, BPTH-III enthält dagegen ähnlich wie Human-PTH die letztgenannte Aminosäure^{474,956}.

Da PTH keine Disulfid-Brücken besitzt, muß eine nicht hochgradig geordnete dreidimensionale Struktur ausschließlich von nicht kovalenten Wechselwirkungen, elektrostatischen oder Wasserstoffbindungen zusammengehalten werden. Aus Untersuchungen der Rotationsdispersion und Fluoreszenz folgerten ALOJ und EDELHOCH³²(1972), daß es geringe Einschränkungen des Drehungsfreiheitsgrades der Polypeptidkette gibt; die Struktur des PTH scheint nicht so fixiert zu sein, wie z.B. bei Proteinen mit vollkommen organisierten Strukturen nach Art einer Helix.

Daß die Ausschüttung und höchstwahrscheinlich die Synthese des PTH von der Kalzium-Ionenaktivität reguliert wird, scheint aufgrund umfassender Befunde erwiesen zu sein^{124,172,358,376,667,706,799,852,867}. Die direkte Wirkung des Kalziums auf die PTH-Ausschüttung wurde erstmals durch Perfusion belegt^{172,186,667,800}. Andere Untersuchungen, bei denen die diätische Zufuhr von Kalzium und Phosphat variiert worden war, um die Plasmaspiegel akut^{94,366,376} oder chronisch²⁴⁴ zu ändern, ergaben ebenfalls Hinweise für eine größere Bedeutung des Kalziumions für die Ausschüttungs-Rate des PTH im Vergleich zum Phosphat, dies wurde vor allem aus der Größe der Nebenschilddrüsen geschlossen.

Das reziproke Verhältnis zwischen Kalziumkonzentration und Hormonausschüttung wurde in Gewebekulturen der Nebenschilddrüse durch biologische Bestimmungen^{706,711} und den Radioimmunoassay^{797,799} bewiesen. Mit Hilfe des radioimmunologischen Verfahrens konnten CARE und Mitarb.¹²¹ zeigen, daß bei Perfusion einer Nebenschilddrüse der Ziege mit einem 14 mg/100 ml Kalzium-enthaltenden Blut eine 80-%ige Senkung der Hormonausschüttung binnen 30 Minuten erfolgte. Bei nachfolgender Perfusion mit Blut geringer Kalziumkonzentration konnte eine rasche Steigerung der Hormonausschüttung bis zum 7-fachen des abgesenkten Wertes erzielt werden. Diese Befunde bestätigten SHERWOOD und Mitarb.⁸⁰² durch Messung des Hormonspiegels im peripheren Plasma des ruhig gestellten Rindes nach intravenöser Kalziumbelastung und

EDTA-Infusion. Ihren Ergebnissen ist zu entnehmen, daß die Reizung zur Hormonausschüttung dann erfolgt, wenn die Kalziumkonzentration im Plasma unter einem bestimmten Wert, d.h. $2\text{mg}\%$ absinkt; der Hormonspiegel ändert sich mit dem Grad der Hypokalzämie. Bei Tieren und Patienten mit echtem sekundärem HPT kann eine vollständige Unterdrückung der Hormonausschüttung durch Erhöhung der Kalziumkonzentration auf 12 bis 14 $\text{mg}/100\text{ml}$ mittels einer Kalziuminfusion erreicht werden ⁵⁹⁷.

Bei Gewebeinkubationen von Rinder-Nebenschilddrüsen fanden SHERWOOD und Mitarb. ⁷⁹⁹ bei Variationen der Kalziumkonzentration im Kulturmilieu zwischen 1 und $2,7\text{ Millimol}/\text{Liter}$ 1969 in vitro Veränderungen der Hormonausschüttung zwischen $0,1\text{ ng}$ und $1,6\text{ ng}/\text{mg}$ Gewebe. Rinder-Nebenschilddrüsen, die stabilen Kalziumkonzentrationen ausgesetzt wurden, schütteten relativ konstante Mengen des Hormons aus, obwohl es eine geringe Verminderung während einiger Wochen gab.

Nicht nur der Kalziumspiegel reguliert die Hormonausschüttung in einem Rückkopplungsmechanismus nach dem Prinzip:
höherer Kalziumgehalt im Serum = Hemmung der Ausschüttung
Senkung des Kalziumspiegels = Steigerung der Ausschüttung,
sondern es müssen heute in diesem Regulationsmechanismus auch das Kalzitonin, der Phosphatspiegel, die Blutazidose, die Konzentration der Magnesiumionen usw. berücksichtigt werden. Während die meisten endokrinen Drüsen unter einer komplexen Kontrolle stehen, die durch lange oder kurze Rückkopplungs-

Schleife gegeben ist, besitzen die Nebenschilddrüsen einen eigenartigen, nur durch die Konzentration der zweiwertigen Kationen im Blute kontrollierten Rückkopplungsmechanismus. Selbstverständlich können aber auch indirekte Wirkungen auf die Nebenschilddrüsenfunktion, ähnlich wie die durch die Konzentrationsveränderungen der divalenten Kationen hervorgerufenen Veränderungen auftreten, damit die Kontrolle der Nebenschilddrüsen so komplex ist wie die von anderen Drüsen⁷⁰.

DUFRESNE und GITELMAN²¹³ (1972) nehmen an, daß die Adenylzyklase in den Nebenschilddrüsen eine Rolle bei der Vermittlung der bekannten Wirkungen des Kalziums auf die Nebenschilddrüsenfunktion spielen kann. Die Untersuchungen von ABE und AHERWOOD¹ (1972) unterstützten nachdrücklich diese Hypothese.

JUBITZ und Mitarb.⁴⁵⁴ konnten 1972 "zirkadiare" Schwankungen der Serumkalzium-, Albumin und PTH-Konzentrationen bei normalen Versuchspersonen aufzeigen. Die nächtliche Steigerung des PTH-Spiegels scheint von der Veränderung der Serumkalziumkonzentrationen in den Grenzen des normalen Bereichs unabhängig zu sein, kann aber durch eine induzierte Hyperkalzämie neutralisiert werden.

Bei Tieren ist implantiertes Nebenschilddrüsen Gewebe in der Lage, den Kalziumspiegel aufrechtzuerhalten⁴³. Außerdem wurden sekundäre Lungen-Metastasen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms beim Menschen gefunden, die nachweislich ohne eine besondere Nervenversorgung waren und direkte PTH ausschütteten^{693,974}. Jedoch zeigte ALTENÄHR²⁴ (1971) durch die Elektronenmikroskopie, daß die Hauptzellen der menschlichen Nebenschilddrüsen

drüsen innerviert sind (s.S.21) Andere Forscher berichteten gelegentlich über die mögliche Bedeutung von Neurofaktoren^{747,} 192,276.

Bisher wurde eine hypophysäre Beeinflussung der Nebenschilddrüsen für nicht wahrscheinlich gehalten^{267,460,520}. ANSELMINO und HOFFMAN³⁰ (1966) fanden jedoch unter der Einwirkung von HVL-Hormonen eine signifikante Zunahme der hellen Hauptzellen, die allgemein als Bildungsstätte des PTH gelten^{16,} 127,501. In unveröffentlichten Untersuchungen fanden WELLS und Mitarb. (zit. MONSON und Mitarb.⁶⁰⁰) bei Ratten, daß der Anstieg des Kalziumspiegels vier Stunden nach Nephrektomie von der Anwesenheit der Hypophyse und auch der Nebenschilddrüse funktionell abhängig war²³⁵.

Bei der Ratte kann das Fehlen von Magnesium und eine Hypomagnesiämie die Nebenschilddrüsen stimulieren^{317,318,381,941}. GITELMAN, KUKOLJ und WELT³¹⁸ (1966) teilten Daten über die Hemmung der Nebenschilddrüsen-Aktivität durch eine Hypomagnesiämie bei neprektomierten Ratten mit. MASSRY und Mitarb.⁵⁷⁰ (1970) beobachteten bei Hunden, daß eine Hypomagnesiämie die Aktivität der Nebenschilddrüsen wahrscheinlich durch Einwirkung auf die Synthese und/oder auf die Ausschüttung des Hormons hemmt und keine Wirkung auf die Erfolgsorgane des PTH hat. Daß Magnesiumionen eine kalziumähnliche Wirkung auf die PTH-Funktion besitzen, zeigten auch SHERWOOD und Mitarb.⁷⁹⁹ auf.

REISS und Mitarb.⁷⁵⁴ (1970) wiesen beim Menschen nach, daß keine Wechselbeziehung zwischen dem Serumphosphat und dem PTH besteht und daß die orale Verabreichung von Phosphaten zur Hebung des Spiegels fehlschlägt, wenn die Hypokalzämie durch eine Kalziuminfusion verhindert worden war. Dies wurde bei anderen Tierarten ebenfalls festgestellt³⁰⁰.

Wie FISCHER und Mitarb.²⁶⁹ (1971) in in vitro Versuchen nachwiesen, beeinflussen pharmakologische Dosen von Kalzitronin die PTH-Ausschüttung interessanterweise unabhängig von einer Veränderung der Kationenkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit.

PTH-Synthese- und PTH-Stoffwechsel-Raten steigen umgekehrt proportional zur Konzentration divalenter Kationen im Blute an. Steigende Konzentrationen von Kalzium und Magnesium hemmen die Aufnahme von Aminosäuren durch die Nebenschilddrüse^{353,706,709,716,775,945}.

HAMILTON und Mitarb.³⁶⁰ (1971) wiesen anhand von in vitro Versuchen an Nebenschilddrüsen-Schnitten vom Rind nach, daß Veränderungen der Magnesiumionen-Konzentration keine Wirkung auf die Biosynthese des PTH besaßen. Die Autoren schlugen als mögliche Erklärung für diese Beobachtung vor, daß Magnesium nur die Ausschüttung des Hormons bewirkt, wohingegen Kalzium sowohl Synthese wie Ausschüttung des Hormons auslöst.

Das PTH verschwindet sehr schnell aus dem Blute, wie auch andere Polypeptidhormone⁷⁵, aber der verantwortliche Mechanismus wurde noch nicht vollkommen geklärt. Vermutlich erfolgt die Clearance durch Hormonabbau und Ausscheidung aus dem extrazellulären Raum durch selektive Bindung an Erfolgsorgangewebe. Indirekte Beweise stützten die Hypothese, daß Organe für den Abbau des Hormons verantwortlich sind^{43,45}. So wurde postuliert, daß PTH bei Ratte und Menschen hauptsächlich hydrolytisch durch ein microsomales Enzym in der Niere inaktiviert wird^{294,295,296,566,568,909}. Die Art dieser Inaktivierung wurde aufgeklärt^{294,295,568}. MARTIN und Mitarb.⁵⁶⁶ bewiesen ferner, daß Radiojodmarkiertes PTH bei Inkubation mit Microsomen aus Rattennieren schnell abgebaut werden kann. Es ist unwahrscheinlich, daß das PTH-hydrolysierende Enzym eine spezifische Rolle beim PTH-Stoffwechsel spielt; wahrscheinlicher gehört es zu einer Klasse von membrangebundenen Peptidasen⁵³⁹. Die biologische Halbwertszeit des PTH beträgt etwa 30 Minuten⁵⁸⁰ bzw. 18 bis 22 Minuten⁴⁶. Die heterogenen Formen des PTH besitzen verschiedene Halbwertszeiten⁷⁵.

PTH-ähnliche Polypeptide, die die Phosphatausscheidung im Harn bei Mäusen¹⁸⁷ und den Serumkalziumspiegel bei PTX-Ratten²³³ erhöhten und die auf die Mitochondrienfunktion in vivo einwirkten⁶⁵⁵, wurden durch Benzoestdure-Präzipitation aus Human-Urin isoliert⁶⁵⁵. Der Extrakt zeigte jedoch keine immunologische

Reaktion mit Anti-PTH-Antiserum. Falls er dennoch PTH enthalten sollte, hätte zumindest das PTH-Molekül eine weitgehende Modifizierung erfahren müssen. Daher wurde vermutet⁷⁹, daß diese renalen Ausscheidungsprodukte Metaboliten des PTH darstellen.

Der Mechanismus eines hepatischen Abbaus des PTH wurde von BURCKHARDT, RUEDI und MAGENANT¹¹⁷ (1972) vorgeschlagen. Knochengewebe baut PTH in der Gewebekultur nicht ab, und es gibt keine Beweise für eine direkte Inaktivierung des PTH im Plasma, wie z.B. für Kalzitinin bekannt ist.

Seitdem die ersten aktiven Extrakte aus Nebenschilddrüsen von COLLIP^{161,162,163} (1925) beschrieben wurden, ist die Isolierung eines vollkommen reinen PTH das Ziel vieler umfassender Untersuchungen gewesen. Die früheren Isolierungsverfahren benutzten heiße Salzsäure, die aber, wie nachträglich erkannt wurde, eine beträchtliche Hydrolyse des Peptids während der Extraktion verursacht³⁹. Bis zur Einführung des Aurbachschen Extraktionsverfahrens, in dem Phenol zur Freisetzung des PTH aus seiner festen Bindung an Nucleinsäuren im Drüsengewebe angewandt wurde, ergaben sich nur niedrige Ausbeuten instabiler Hormonpräparate durch kalte Salzsäure-⁵⁷⁸ oder heiße 90-%iger Essigsäure-Extraktion⁷¹. Reproduzierbare und stabile Präparationen wurden auch durch die Anwendung einer Lösung von Cystein, Harnstoff und kalter Salzsäure ermöglicht⁷⁴².

Alle heute angewandten Methoden zur Isolierung und Extraktion des Hormons der Nebenschilddrüsen benutzen folgendes vierphasige Verfahren:

1. Acetondehydrierung und Chloroform-Entfettung der frisch gefrorenen Nebenschilddrüsen;
2. Extraktion des aktiven Prinzips aus diesem Acetonpulver mittels 90 bis 90-%igen Phenols³⁹ oder durch eine Mischung von 5M Harnstoff, 0,2N Salzsäure und 0,1M Cystein mit anschließender Präzipitation mit Äther, Kochsalz und Trichloressigsäure;
3. Gelfiltration des rohen TCA-Extraktes durch Sephadex

G 100 oder G 75 und weitere Reinigung mit Sephadex G 25;

4. Carboxymethylzellulose-Adsorption und Elution unter Verwendung eines stetigen Puffergradienten mit steigender Ionen-Stärke allein oder kombiniert mit variiertem pH-Wert.

Dessenungeachtet wurden nach Gelfiltration oder Gegenstrom-Verteilung Hormonpräparate gewonnen, die noch mit einer großen Menge nicht-hormonaler Substanzen verunreinigt waren sowie mit einer Reihe verschiedener Polypeptide mit biologischer Aktivität^{372,742}. Durch die Anwendung einer Carboxymethylzellulose-Chromatographie in der Anwesenheit von 6M Harnstoff trennten KEUTHANN und Mitarb.⁴⁷³ drei biologisch aktive Rinder Isohormone auf, die im Vergleich zu den vorherigen Präparaten sehr rein waren.

Schweine-Parathormon wurde aus Nebenschilddrüsengewebe nach dem Aurbachschen Phenolverfahren von LITLEDIKE und HAMKER⁵³³ (1967) und WOODHEAD und O'RIORDAN⁹⁵⁶ (1971) isoliert. Das menschliche Hormon konnte nach dem schon erwähnten vierphasigen Verfahren aus Adenomen^{35,646} und Seren von hyperparathyreoten Patienten³⁵ extrahiert werden.

Bis zur Entwicklung des Radioimmunassays für das Parathormon konnte das Hormon nur biologisch bestimmt werden. Bei Bioassays fehlt eine genügende Empfindlichkeit zur Bestimmung niedriger Konzentrationen des Hormons im Plasma; außerdem vereint wahrscheinlich keine zur Zeit verfügbare Bestimmungsmethode genügende Empfindlichkeit mit befriedigender Spezifität. Ein weiteres Problem sind die nicht übereinstimmenden Ergebnisse der radioimmunologischen und biologischen Bestimmungen. Der biologische Assay mißt nicht nur das Hormon selbst, sondern auch seine biologischen aktiven Abbauprodukte und seine heterogenen aktiven Formen sowie weiterhin alle PTH-ähnlichen ektopischen Polypeptide. Der Radioimmunassay läßt die Bestimmung des Prohormons^{471,803}, des Hormons selbst bzw. der immunologischen aktiven Abbauprodukte oder der immunheterogenen Formen zu. Dies hängt selbstverständlich entscheidend von der Spezifität des Antiserums ab.

Aus dem von COLLIP und CLARK¹⁶³ (1925) entwickelten Bioassay beim Hunde ergab sich die Collip-Einheit, die 1/100 der Hormon-Menge entspricht, die nach subkutaner oder intramuskulärer Injektion eine Erhöhung des Kalziumgehaltes im Serum normaler Hunde von 20 kg um 5 mg% in 15 Stunden bewirkt. Der USP-Bioassay beruht auf dem ursprünglichen Bioassay beim Hunde nach COLLIP und CLARK; eine USP-Einheit wird definiert als 1/100 der Menge, die nach subkutaner Injektion bei einem Hund von 8 bis 16 kg innerhalb von 16 bis 18 Stunden den Kalziumgehalt im Serum um durchschnittlich 1mg/100 ml erhöht;

dabei werden jeweils 10 Hunde getestet. Eine Collip-Einheit entspricht demnach 5 USP-Einheiten.

Die biologischen Bestimmungsmethoden beruhen im allgemeinen auf der hyperkalzämischen Wirkung des Hormons bei Ratten^{130a, 599, 601} oder bei Mäusen⁷⁸, auf der phosphaturischen Wirkung bei Ratten^{177, 553, 389}, der Abgabe von Kalzium von 6-Tage alten Mäuse-Schädeldächern in Gewebekulturen⁹⁶⁸ oder der Steigerung der Bildung von $^{14}\text{CO}_2$ aus 6- ^{14}C -Glukose oder 3- ^{14}C -Pyruvat in isolierten Mitochondrien^{40, 196}.

Bei der Methode laut MUNSON⁶⁰¹ (1953) müssen als Standards immer noch mindestens 5 bis 100 USP-Einheiten gegeben werden, d.h. die Mindestmenge, die gemessen werden kann, beträgt etwa 2µg pro Tier. Der durchschnittliche Genauigkeitsindex liegt bei 0,23⁵⁹⁹, ein Wert, der für einen biologischen Test als durchaus befriedigend anzusehen ist. Er ist jedoch mehr zur Kontrolle der Isolierung von PTH geeignet als für klinische Belange. Zur Durchführung der Methode wird die Kalziumkonzentration im Serum von Ratten, an die eine zuvor kalziumfreie Diät über 4 Tage verfüttert wurde, gemessen; binnen 6 Stunden nach der Parathyreoidektomie sinkt das Serumkalzium unbehandelter Ratten auf etwa 6 mg%. Der Grad des Anstiegs des Serumkalziumspiegels über diesen Wert steht in linearem Verhältnis zum Logarithmus der Extraktdosis. Jedoch ist es nötig, dem gereinigten Hormon ein Schutzmittel wie z.B. Cystein oder Gelatin zur Stabilisierung zuzusetzen.

Ein empfindlicherer Bioassay, bei dem TPTX-Mäuse benutzt werden, wurde von BETHUNE und Mitarb.⁷⁸ (1967) mitgeteilt. Das Verfahren ist ähnlich wie jenes von MUNSON⁵⁹⁹ (1961), soll aber eine 10-fach erhöhte Empfindlichkeit besitzen und einfacher sein. Es ist außerdem nicht so kostspielig. Die Log-Dosisantwort ist linear innerhalb des Bereichs von 0,5 bis 20,0 Einheiten. Der durchschnittliche Index der Genauigkeit des Mäuseassays war 0,27 - ein Wert, der durchaus mit dem bei anderen Tierassays erhältlichen vergleichbar ist.

AMER²⁵ (1968) modifizierte den Rattenassay von CAUSTON und Mitarb.^{130a} (1965) durch die Verwendung von TPTX-Ratten, denen ein Thyroxin-Zusatz bei normaler Diät verabreicht wurde. Diese Tiere waren drei bis fünf Tage nach der Thyreoidektomie besonders empfindlich gegen PTH, die Entfernung der Schilddrüse verhinderte die mögliche Wechselwirkung des endogenen Kalzitons. ARNAUD und Mitarb.³³ schätzen den Genauigkeits-Index des CAUSTONschen^{130a} Assays auf 0,23⁺ 11 und den Empfindlichkeitsbereich auf 2 bis 65 USP-Einheiten.

Ein einfacher Bioassay, der auf der schnellen und empfindlichen hypokalzämischen Antwort von unreifen japanischen Wachteln beruht, wurde kürzlich von DACKE und KEENE¹⁸⁵ (1972) beschrieben.

Eine deutliche Verbesserung gegenüber den bisher mitgeteilten, auf der phosphaturischen Aktivität beruhenden normalerweise verlässlichen Bioassays^{177,553} stellt das Verfahren von ZIEGLER

und Mitarb.⁹⁷³ (1967) dar, bei dem die ³²P-Ausscheidung von PTX-Ratten in Äthanolnarkose durch Harnblasenkatheter genau ermittelt wird; die statistische Auswertung erbrachte für zehn Standard-Versuche einen durchschnittlichen Genauigkeitsindex von $0,10 \pm 0,01$, ein Bestimmungsmaß von 0,96 bis 0,99 und eine Fehlerbreite von 60 bis 166%.

Andere ähnliche biologische Assays beinhalten die Methoden nach DAVIES und Mitarb.¹⁰⁹ (1954): TEPPERMAN und Mitarb.³⁷⁶ (1947) CLARK und Mitarb.¹⁵⁰ (1960): DULCE und Mitarb.²²⁰ (1967): IWANOWSKA und Mitarb.⁴³⁶ (1956): HOUZAS und WEISS⁵²⁵ (1961): POLIN und Mitarb.⁶⁹⁵ (1957): THIEBLOT und Mitarbeiter⁸⁷⁹ (1954).

Der Bioassay von RAISZ⁷⁰⁸ (1965) beruht auf der Resorption von embryonalen Knochen in der Gewebekultur.

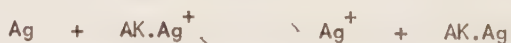
Ebenfalls wurden verschiedene Mitochondrienassays mitgeteilt 40,126,261,742,735. Gereinigtes PTH sowie PTE stimuliert bei Zusatz in vitro die Anion-abhängige Atmung in isolierten Leber- und Nieren-Mitochondrien oder in isolierten Erlichschen Aszites-Karzinomzellen (LePagestamm). Der Assay beruht auf der Messung der ¹⁴CO₂-Bildung aus Succinat, 6-¹⁴C-Glukose oder 3-¹⁴C-Pyruvat. AURBACH und Mitarb. berichteten hierfür eine Mindestempfindlichkeit von 0,2 Einheiten PTH/ml.

Die kürzlich beschriebenen Wirkungen von PTH auf die Adenylzyklase in Nieren und Knochen dürften einen wesentlich empfindlicheren und genaueren Assay ermöglichen, doch erfüllt dieser die notwendigen Bedingungen einer hohen Spezifität nicht¹³⁷.

Leider wurden Verschiedenheiten zwischen Ratte, Mensch und Hund hinsichtlich der biologischen Halbwertszeit des CAMP im Plasma entdeckt¹⁰⁸.

Um den Assay für PTH empfindlicher zu gestalten, wurde ein immunochemischer Assay entwickelt, der auf der Komplementbindung beruht⁸⁶⁹. Bedauerlicherweise war dieser Assay trotzallem nicht empfindlich genug, um PTH im Blute messen zu können. Die Minimalmenge an Hormon, die mit der Methode bestimmt werden konnte, war nur 10 µg/ml oder 35 mU/ml. Die Bemühungen um ein klinisch anwendbares Bestimmungsverfahren für PTH führten erst durch den Radioimmunoassay zum Erfolg.

Der von YALOW und BERSON⁹⁶² (1960) entwickelte Radioimmunoassay stellt eine äußerst empfindliche Methode zur Bestimmung von Hormonen, Enzymen usw. im Blute und anderen Flüssigkeiten dar; es ist empfindlicher und leichter reproduzierbar als die biologischen Assays. Im Radioimmunoassay reagiert das Hormon (Ag) mit einem Reagenz, das einen spezifischen Antikörper (AK) gegen das Hormon und das gleiche radiojodierte Hormon (Ag⁺) in Tracer-menge enthält:



In einer Austauschreaktion reagiert das Hormon (Ag) kompetitiv mit den Bindungsstellen des Antikörpers (AK), so daß nach einer Gleichgewichtseinstellung des radiomarkierten Hormons sowohl als Antikörper-Antigen-Komplex (AK.Ag⁺) als sogenanntes freies Antigen (Ag⁺) vorliegt. Zur Bewertung wird in einer zweiten Reaktion die sogenannte gebundene Aktivität (AK.Ag⁺) von der

freien (Ag^+) abgetrennt, was durch spezielle Adsorptionen, Fällungen oder auch durch immunologische Präzipitation erfolgen kann. Wichtig ist bei dieser Methode des Radioimmunassays, daß infolge der Gleichgewichtseinstellung der Umsatz des zu messenden Hormons in dieser Reaktion unvollständig ist, und daß sich infolgedessen das Ergebnis nur als Zahlendifferenz zu dem meist hohen "Background" erhalten läßt.

Die Einführung des Radioimmunassays brachte drei wesentliche Vorteile mit sich:

1. Ein Prinzip bzw. ein Verfahren wurde vorgestellt, das auf die Bestimmung fast aller Peptidhormone und fast aller Antigene sofort anwendbar ist, sowie auf verschiedenartige andere, biologisch wichtige Stoffe;
2. der RIA erfüllt ein lang bestehendes Bedürfnis nach einem hochempfindlichen und reproduzierbaren Hormonassay, das durch andere Verfahren nicht hinreichend ermöglicht und erfüllt wurde; und
3. er hat eine Bestimmung auf immunochemischer Basis in vitro ermöglicht, wodurch Hunderte von Proben gleichzeitig untersucht werden können.

Ein RIA für das Parathormon wurde erstmals 1963 von BERSON und Mitarb.⁷⁶ beschrieben und klinisch untersucht⁷⁴. Er wendete bei Meerschweinchen gebildete Anti-Rinder-PTH-Antikörper und jod-markiertes Rinder PTH als Tracer an. Leider besteht zwischen tierischem und menschlichem PTH keine immunologische Identität. Bei dem von O'RIORDAN und Mitarb.⁶⁴³ entwickelten

Rinder-Assaysystem beträgt die Verwandtschaft etwa 50%. Eine bessere Kreuzimmunreaktivität wurde von ARNAUD und Mitarb.⁴³ mit Schweine-PTH beobachtet.

Obwohl verschiedene Modifikationen zu diesem RIA entwickelt wurden^{5,43,74,111a,153,231}, berichteten dennoch verschiedene Gruppen, die sich mit der radioimmunologischen Bestimmung von PTH-Konzentrationen im Blute bei Patienten mit Funktionsstörungen der Nebenschilddrüsen beschäftigt hatten, schwer zu interpretierende Ergebnisse, woraus zu entnehmen ist, daß die Art des zirkulierenden immunreaktiven Hormons wohl komplex ist. BERSON und YALOW⁷⁵ (1968) beschrieben, daß Hormonbestimmungen bei Patienten mit primärem HPT und chronischem Nierenversagen abhängig von dem verwendeten PTH-Antiserum überraschend variierten. Da es beim Einsetzen verschiedener Verdünnungen des zu untersuchenden Blutes in den Radioimmunassay-Systemen keine Relation zwischen dem Hormonstandard und dem im Blute vorkommenden Hormon gab, wurde angenommen, daß das zirkulierende Hormon von dem als Standard angewandten 1 bis 34 Aminosäurenpolypeptid verschieden ist. Dennoch fanden POTTS und Mitarb.⁶⁹⁵ (1972) durch Sephadex-Gelfiltrationsanalyse von Blute, das aus der A.thyreidea inferior gewonnen worden war, ein immunreaktives Polypeptid mit derselben Molekülgröße wie jene des 1 bis 34-Polypeptids. Kleine Fragmente konnten nicht nachgewiesen werden. Während Bestimmungen des Katheter-Blutes mit zwei verschiedenen PTH-Antisera übereinstimmende Ergebnisse brachten, wurden unterschiedliche Ergebnisse erreicht, wenn peripheres Blut mit den gleichen beiden Antisera untersucht

wurde. Außerdem, muß man sich klar werden über die Zuverlässigkeit und Spezifität der Reaktion, die erreicht wird, wenn der Rinderimmunassay zur Messung des menschlichen PTH im Blute angewandt wird. Wenn ein RIA, der auf dem Hormon einer bestimmten Tierart beruht, zur Bestimmung des Hormons einer anderen Tierart angewandt wird, ist es notwendig, einen Vergleichsstandard des aus Geweben der zweiten Tierart isolierten Hormons zu benutzen, und zwar nicht nur um einen quantitativen Vergleichsstandard zur Verfügung zu haben, sondern auch um sich der Reproduzierbarkeit der Hormonkonzentration in aufeinanderfolgenden Assays zu versichern⁶⁴². Da kein menschliches PTH im Handel verfügbar ist, wurde eine höhere Konzentration des das endogene Hormon enthaltenden Humanplasma als Standard eingesetzt; die Ergebnisse wurden in Form gleichwertiger Volumina oder als Mikroliter-Äquivalente des Vergleichsplasmas ausgedrückt^{74,752,753}.

Obwohl die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen mit dem RIA für PTH begrenzt und gelegentlich widersprechend sind, stellten sie schon bedeutend verwendbare diagnostische Daten zur Verfügung: Patienten mit primärem HPT zeigen eine gesteigerte Konzentration des zirkulierenden Hormons im Verhältnis zu jenem, das bei den meisten normalen Menschen zu finden ist^{74,693a,753}. Gelegentlich überschneiden sich diese Ergebnisse^{43,74}. Die Richtigkeit der Befunde kann anhand der Ergebnisse der Blutkalziumanalyse beurteilt werden¹⁹¹. Eine Gruppe von Forschern konnte dagegen eine klare Unterscheidung zwischen normalen und anormalen Seren mit einem Anti-PTH-Serum vom Huhn erzielen^{226a}.

Vielleicht noch wichtiger ist die Möglichkeit, zwischen Hyperkalzämien mit Nebenschilddrüsen- und solchen mit nicht-Nebenschilddrüsen-genese zu unterscheiden¹⁹¹. Bis vor kurzem herrschte die Auffassung, daß Patienten mit einem HPT auf dem Boden eines Adenoms oder Karzinoms einer totalen "autonomen" Hormonausschüttung unterliegen^{693, 974}. Dies wird jedoch neuerdings bezweifelt⁶⁹⁶.

SCHWICK⁹³⁵ (1971) nennt als wesentliche Schritte bei der Herstellung eines spezifischen Antiserums:

1. Reinantigenwahl,
2. Tierausswahl,
3. effektive Impfung,
4. Immunisierungsdauer,
5. Adsorption von unspezifischen Antikörpern und
6. Rohserumfraktionierung.

In diesem Fall ist das Antigen, das Parathormon, wegen der Schwierigkeiten bei der Reindarstellung nicht leicht zu erhalten. Die erfolgreiche Darstellung eines Anti-PTH-Antiserums gelang jedoch mit einem Trichloressigsäure-Extrakt mit Mengen von 0,5 mg bis 5,0 mg^{37,43,76,488,489,648,752,831} sowie mit hochgereinigten Gelfiltrationsprodukten^{37,729,831,869}. Auch Drüsen- gewebe-Suspensionen in Kochsalzlösung sollen geeignet sein^{115,489}.

Antikörper gegen Proteohormone wurden meistens bei Meerschweinchen und Kaninchen, seltener bei Hühnern, Ratten und Mäusen induziert. Kleinste artspezifische Varianten der Aminosäuresequenz des Moleküls sind dafür verantwortlich, daß die Übertragung des Reinhormons von einer Tierspezies auf die andere Antikörperbildung eintreten läßt. Die besten Antiseren gegen PTH wurden bei Meerschweinchen^{37,43,76,488,648,831} und Hühnern^{43,648,752} gewonnen. Antikörper von Kaninchen sind ebenfalls^{488,489,648,868,944} herstellbar.

Da die Bildung hochavider Antikörper d.h. die Immunantwort bei einzelnen Tieren sehr unterschiedlich ist, schlug SCHWICK⁸³⁵ (1971) vor, daß mindestens 5 bis 10 Tiere herangezogen werden sollen. O'RIORDAN und WOODHEAD⁶⁴⁸ (1970) fanden, daß nur Meerschweinchen hochavide Antikörper gegen PTH bilden; dagegen gewannen REISS und CANTERBURY⁷⁵² (1968) derartige Antikörper auch bei einem Hahn.

Die besten Ergebnisse wurden mit Langzeit-Immunisierungsschemen erreicht, die aus einmal im Monat stattfindenden Impfungen über mindestens 4 Monate mit einer nachfolgenden Pause von 4 Monaten und anschließender Booster-Injektion(en) bestanden⁶⁴⁸.

Verschiedene Adjuvantien wurden verwandt:

1. komplettes Freundsches Adjuvans^{37,43,386,488,831},
2. homologes Anti-PTH-Antiserum "early phase"³⁸⁶ und
3. Sesamöl⁴³.

REISS und CANTERBURY⁷⁵² sowie BERSON und Mitarb.⁶⁷ wandten andererseits keine Adjuvantien an.

Die Häufigkeit der Applikation des Antigens schwankte zwischen zwei intramuskulären Injektionen wöchentlich über 3 bis 4 Wochen⁴⁸⁹ und einer intramuskulären oder subkutanen Injektion monatlich über mindestens 4 Monate^{37,43,76,488,648,752,831}.

Antiseren, die für den Radioimmunassay geeignet sind, sollen nicht nur eine hohe Avidität oder Bindungsfähigkeit und einen hohen Titer besitzen, sondern auch gegen die in der Natur vorkommende Form eines sezernierten Polypeptidhormons gerichtet

sein. Obwohl es wenig Beweise dafür gibt, daß dies in bestimmten Fällen zutrifft, wird oft angenommen, daß die aus Drüsen-
geweben extrahierten und isolierten Polypeptidhormone durch die Aufarbeitung nicht geschädigt sind. Die Untersuchungen von ARNAUD und Mitarb.³⁵ machen die gegenwärtigen Radioimmunassays zweifelhaft. Die meisten, wenn nicht alle, RIAs benutzen Antiseren, die durch Immunisierung mit einem PTH, dessen Molekülstruktur vom natürlichen Molekül, bedingt durch die chemische Extraktion, verschieden sein kann, hergestellt sind. Nach ihrer Untersuchung scheint das beim Meerschweinchen hergestellte Antiserum fähig zur primären Identifizierung des natürlichen Hormons im Serum. Sie extrahierten menschliches PTH aus Seren von Patienten mit HPT und verglichen es mit jenem aus Harnstoffextrakten aus PTH-Adenomen. Die beiden Antigene waren von einander immunologisch verschieden. Ein derartiger eventueller Unterschied ist heute noch nicht endgültig erwiesen.

Außerdem erwähnte O'RIORDAN⁶⁴¹ (1972), daß ein von ihm gewonnenes Antiserum nur gegen das ganze PTH-Molekül und nicht gegen Fragmente gerichtet sei, obwohl ein Immunadsorbens mit einem fixierten synthetischen 1 bis 34 Peptid zur Herstellung dieses Antiserums angewandt wurde.

Die Terminologie der Nebenschilddrüsenenerkrankungen, wie z.B. der Pseudopseudohypoparathyreoidismus (PsPsHoPT) und der Pseudohyperparathyreoidismus (PshPT) ist verwirrend. Um dies zu vermeiden, wird das von BRONSKY¹¹⁰ (1970) vorgeschlagene Schema als Ausgangspunkt angewandt (Tab.3). Die übliche Terminologie wird in Klammern angegeben.

PARATHORMONMANGEL (oder Hypoparathyreoidismus, HoPT)

Die klassische Beschreibung des HoPT stammt von DRAKE und Mitarb.²¹³ (1939): erniedrigtes Serumkalzium (mit Tetanie) und erhöhtes Serumphosphat ohne rachitische Knochenveränderungen und ohne eine Niereninsuffizienz^{111,113,492,502,842,943}.

SYMPTOME

Die meisten Patienten (Tab.4 u. 5) entsprechen dem unspezifischen Bild der Tetanie^{251,347}, wenn ein Defizit an Kalziumionen besteht. Das Fehlen des Hormons an sich ruft bei normaler Kalziumkonzentration im Blute keine Symptome hervor. Den Krämpfen gehen gewisse Vorläufer des Anfalls voraus wie Hitze- und Schwindelgefühl, gestörtes Allgemeinbefinden, Gerdüschempfindlichkeit und psychische Reizbarkeit. Wenig beachtete Vorzeichen sind periorale Prästhesie, Taubheitsgefühle in den Extremitäten und Tachykardie.

Die rein tonischen, schmerzhaften Krämpfe, die meist nur wenige Minuten andauern - in seltenen Fällen jedoch bis zu mehreren Stunden, beginnen meistens in den Händen (die von Trousseau beschriebene typische Geburtshelferstellung) und breiten sich über die Arme und Gesicht aus (Fischmaulstellung). Die Beine und Füße sind bei Kindern häufiger davon befallen als bei Erwachsenen. Sollte die Kehlkopfmuskulatur beim Kind in Gestalt des Laryngospasmus beteiligt sein, kann sich wegen der unmöglichen Inspiration ein hirnoxämisches bedingter Bewußtseinsverlust entwickeln. Der tetanische Anfall wird von einer Tachykardie begleitet. Spätsymptome des HoPT schließen trophische Störungen ein, besonders an Haaren (Haarausfall), Haut und Nägeln (nicht selten kombiniert mit Candida-Albicans-Paronychie) und metastatische Verkalkungen in Lungen, Linsen und basalen Hirnganglien. Bei Kindern kommt es nach längerer Krankheitsdauer (unbehandelt) zu Wachstumsstörungen, Zahnschmelzdefekten, zu Querillen und erhöhter Zahnkariesneigung. Deformierende Skelettveränderungen sind trotz des gestörten Kalziumstoffwechsels unbekannt.

CHAYKIN und Mitarb.¹⁴⁵ (1969) vertreten die Auffassung, daß Spondylosis auf einen HoPT hinweisen kann.

Diagnostische Befunde

a) klinische Zeichen

1. Das Chvosteksche Zeichen:

Nach Beklopfen des Facialisstammes vor dem Gehörgang oder am

Formaen stylomastoideum kommt es zu Zuckungen im Innervationsgebiet des N. facialis. Zuckungen des Augenlids, der Stirn, Nasen und Wangenmuskulatur werden als Chvostek I bzw. II bezeichnet, Zuckungen des Mundwinkels allein entsprechen dem Chvostek III, der diagnostisch wenig Bedeutung hat. Etwa 60 % der Patienten mit HoPT zeigen einen positiven Chvostek, dagegen reagieren 20 % der Gesunden auch positiv.

2. Das Trousseau'sche Zeichen:

Stauungen der Unterarme mit der Blutdruckmanschette bis zu 3 Minuten oder kräftiger Druck auf den Sulcus bicipitalis führen zu charakteristischen Verkrampfungen der Hand in Pfötchen- oder Geburtshelfer-Stellung mit Parästhesien.

3. Das Erbsche Phänomen:

Bei Prüfung der elektrischen Erregbarkeit des N. ulnaris findet sich eine Herabsetzung der galvanischen Reizschwelle. Die Kathodenschließungszuckung sinkt auf 0,1 mA ab (normal: 0,2 bis 0,4 mA), die Kathodenöffnungszuckung auf unter 5 mA.

4. Elektrokardiogram-Veränderungen:

Im Ekg findet sich als wesentliche Veränderung eine Verlängerung der QT-Strecke, d.h. eine Verlängerung der elektrischen Systole.

5. Das Lutsche Zeichen:

Diese Zeichen und das sogenannte Peronäusphänomen (= Hebung des lateralen Fußrandes bei Beklopfen des N. fibularis oberhalb des Fibulaköpfchens) ist wenig aussagekräftig.

6. Radiologische Befunde

Bei 75 % der Fälle von idiopathischem HoPT wurden keine Veränderungen festgestellt^{11,216}; Basalganglionverkalkung ist beim Rest zu finden.

b) biochemische Zeichen

1. Blutchemie

Hypokalzämie unter 4,5 mval/l

Hyperphosphatämie über 4,5 mg%

alkalische Phosphatase ist normal

Die Serumkonzentration des organischen Phosphats wird physiologischerweise viel weniger konstant gehalten als die Kalziumkonzentration. Sie ist alterabhängig und steht mit dem Wachstum im Zusammenhang. Der Normalbereich liegt beim Neugeborenen zwischen 5,5 bis 5,8 mg%, beim Kind zwischen 4 und 6 mg% und beim Erwachsenen zwischen 3,0 und 4,5 mg%²⁵⁹.

2. Harnchemie

verminderte Kalziumausscheidung im Urin

Dies kann durch die Sulkowitschsche Probe grob abgeschätzt werden. Das S-Reagens (2,5 g Oxalsäurekristalle, 2,5 g Ammoniumoxalat, 5 ml Eisessigsäure gelöst in 150 ml Wasser) wird tropfenweise zu 5 ml (aus 24 Std. Sammelurin) zugesetzt. Fehlender Niederschlag: keine Kalziumausscheidung, Serumkalzium unter 5,0 bis 7,5 mg%. Trübung: Serumkalzium normal (9 bis 11 mg%). Milchiger Niederschlag: Verdacht auf Hyperkalzämie.

Zur verlässlichen Messung einer verminderten Kalziumausscheidung im Urin ist die direkte quantitative Bestimmung unbedingt vorzuziehen; die normale Kalziurie beträgt 100 bis 400 mg/24 Std.

Weiterhin findet sich eine verminderte Hydroxyprolinausscheidung und eine verminderte Phosphatausscheidung.

c) klinische Tests

Zur Abschätzung der endogenen Parathormonausschüttung dienen die folgenden Tests:

1. der Ellsworth-Howardsche Test

ist ein Phosphaturietest und stützt sich auf die quantitative Bestimmung der Phosphatausscheidung im Harn nach einer intravenösen Injektion von PTH. Der Wert dieses Testes wird durch drei erhebliche Nachteile beeinträchtigt:

- a) der Extrakt ist nicht auf seine phosphaturische Wirkung standardisiert, so daß er in jedem Falle bei einem normalen Kontrollfall auf seine Aktivität überprüft werden muß.

- b) der Tagesrhythmus der Phosphatausscheidung muß berücksichtigt werden (am besten eignet sich der Nachmittag), wobei als Kontrolle entsprechende Urinportionen an einem anderen Tag untersucht werden müssen;
- c) die korrekte Sammlung stündlicher Harnportionen ist bei einem Säugling unmöglich, bei einem Kleinkind sehr schwierig, es sei denn, man nehme einen in diesem Alter sonst zu vermeidenden Blasenkatheter zur Hilfe.

Ausführung:

Man bestimmt die stündliche Phosphatausscheidung im Harn 3 Std. vor bis 5 Std. nach einer intravenösen Injektion von 200 E USP PTE. Beim gesunden Menschen erwartet man einen auf die basale Ausscheidung bezogenen Anstieg der Phosphaturie um ein Mehrfaches (etwa das 2 bis 3-fache), beim Patienten mit HoPT sogar über das Zehnfache, wohingegen beim PsHoPT dieser Anstieg ausbleibt. Es empfiehlt sich, die Testung einer stoffwechselgesunden Kontrollperson gleichzeitig mit der des Probanden durchzuführen, um die Bewertung zu erleichtern^{237, 257}.

2. der protrahierte intramuskuläre PTE- Belastungstest

Da hierbei nicht die rasche und flüchtige phosphaturische Wirkung untersucht wird, sondern die langsam eintretende und konstante hyperkalzämische Wirkung des Hormons, befand FANCONI²⁵⁹ (1962), daß dieser Test wertvoller und einfacher sei als der Ellsworth-Howard-Test. Der Nachteil ist jedoch, daß der Test einige Tage dauert. Ein Vorteil ist dagegen, daß er zuverlässig zu interpretieren ist, weil die Reaktionsfähigkeit des Organismus

auf diejenige Hormonwirkung geprüft wird, für die das Präparat standardisiert ist.

Ausführung:

Man appliziert eine einheitliche Dosierung von 500 E USP/m^2 die, verteilt auf 3 i.m. Dosen mit achtstündigen Intervallen. Die Serumkalzium- und Phosphatkonzentrationen werden alle zwei Tage kontrolliert. Der Test wird abgebrochen, sobald eine eindeutige hyperkalzämische Reaktion eingetreten ist oder spätestens nach 8 Tagen.

EVANSON²⁵⁶ (1966) empfahl eine i.v. Infusion von 10-stündiger Dauer mit einer Dosis von 1 E/kg/Std. PTE .

3. der EDTA-Belastungstest

Der Chelatbildner Äthelyendiamintetraacetat bindet Kalziumionen zu einem biologisch inaktiven und rasch ausscheidbaren Komplex. Die nachfolgende Hypokalzämie reizt die Nebenschilddrüsen zur PTH-Ausschüttung, bis die Normokalzämie wieder erreicht ist; ein verzögerter Wiederanstieg weist auf eine ungenügende Kalzium-Mobilisierung vom Skelett ins Plasma hin und spricht für eine PTH-Insuffizienz^{168,456,255}. Dieser Test wurde auch zur Klärung der noch nicht gelösten Frage verwendet, ob und in welcher Häufigkeit nach einer subtotalen Thyreoidektomie ein latenter HoPT besteht^{451,353}.

Ausführung:

Bei der Ausführung infundiert man $50 \text{ mg/kg Na}_2\text{EDTA}$ über 2 Std. und mißt das Serumkalzium komplexometrisch (Flammenphotometrie erfaßt auch das EDTA-gebundene Kalzium) bei Infusionsende und

nach 12 Std.; der Gesunde hat seinen Ausgangswert zu dieser Zeit wieder erreicht, der hyperparathyreote Kranke noch nicht. Beim manifesten HoPT mit Hypokalzämie erübrigt sich der Test - er kann hier schwere tetanische Symptome hervorrufen. FANCONI²⁵⁹ empfahl in 2 Std. 70 mg Na_2EDTA /kg Körpergewicht in einer 5-%igen Glukoselösung i.v. zu infundieren. Dadurch wird der Serumkalziumspiegel um 2 bis 3 mg/% gesenkt. Kontraindikationen sind Funktionsstörungen der Nieren.

4. der Parathyreoidea-Suppressionstest³⁰³

Der Test fällt dann pathologisch aus, wenn durch die i.v.Kalziumbelastung eine Abnahme der Phosphatausschüttung um weniger als 25% des Ausgangswertes eintritt.

Ausführung: s.S. 116

5. Bilanzstudien

Kalzium- und Phosphorbilanzen sind patho-physiologisch sehr wichtig, für die Diagnostik des HoPT jedoch kaum anwendbar. Ihre Durchführung hat nur unter optimalen Bedingungen einen Sinn, den notwendigen Aufwand können sich nur wenige spezialisierte Zentren leisten.

Differentialdiagnose

Die tetanische Symptomatik des HoPT ist nicht nur von der normokalzämischen Tetanie und Krampffällen abzugrenzen, sondern auch von Hypokalzämien anderer Ursachen (Tab.6,7 u.8; Abb.4).

Normokalzämische (bezogen auf Gesamtkalziumbestimmung) Tetanien haben psychische oder organische Ursachen. Die psychisch bedingten Anfälle stellen schwierigerere Probleme als die letzt-erwähnten Formen dar: das Hyperventilationssyndrom, die hysterische Tetanie (idiopathische Tetanie nach Jesserer) und vegetative Übererregbarkeit. Durch Ausschluß organischer Ursachen und durch psychosomatische Untersuchungen werden diese Diagnosen gestellt.

Die Entionisierung des Blutkalziums bei dauernder metabolischer Alkalose wegen übermäßiger Zufuhr von Alkali als Antacidum bzw. wegen des Verlusts saurer Valenzen durch dauerndes Erbrechen (Magentetanie, chloroprive Tetanie) ist ein typisches Beispiel einer "organischen Tetanie", ebenso bei Vergiftungen mit Atropin, Strychnin, E 605 oder Blei, bei Hypermagnesiämie³³⁹ und bei Hirntumoren.

Die Hypokalzämie kommt zusammen mit einer Hypoproteinämie vor, so bei neprotischem Syndrom^{240,430}, Eiweißmangel, Leberleiden und chronischer Sepsis.

Die ionisierte Fraktion des Serumkalziums ist herabgesetzt bei Zuständen, die mit einer verminderten Absorption (beschleunigte Darmpassage, chronische Entzündungen, Verdauungsinsuffizienzen, Sprue, Cöliakie) einhergehen, ebenso bei Vitamin D-Mangel, Vitamin D-Resistenz, nach phosphatreicher Ernährung, bei Nierenschleimhautentzündung, bei lange bestehender Gelbsucht und manchmal nach der Gabe von Kationenaustauschern. Eine überschießende Kalziumausscheidung im Urin kann bei einem Versagen der Nierentubuli nach langer Anwendung von Quecksilber- oder anderen Diuretika (hypochlorämische Tetanie) auftreten. Eine Niereninsuffizienz führt

durch Phosphatretention zur Hyperphosphatämie, die eine Hypokalzämie bewirkt, die ihrerseits einen sekundären HPT auslösen kann. Eine langdauernde Hypokalzämie kann auch durch bestimmte Betäubungsmittel verursacht werden⁶⁷⁴.

DRAKE und Mitarb.²¹³ (1939) forderten, für das Vorliegen eines HoPT müsse der Kranke die folgenden Kriterien erfüllen:

- a) niedriger Kalziumspiegel,
- b) deutlich erhöhter organischer Phosphatspiegel,
- c) das Fehlen von radiologischen Symptomen der Rachitis und Osteomalazie,
- d) Abwesenheit von Niereninsuffizienz, Fettstuhl, chronischem Durchfall und Alkalose.

Der PsHoPT, das Seabright-Bantam Syndrom, verhält sich klinisch und chemisch wie ein HoPT. Die Differentialdiagnose ist auf Seite 104 beschrieben.

Ätiologie

Die verschiedenen Formen der Epithelkörperchen-Insuffizienz sind in Tabelle 3 zu sehen. Bei der idiopathischen Form (en) fehlen die Nebenschilddrüsen vollkommen oder (häufiger) sind hypoplastisch und fettig degeneriert. Am häufigsten, und zwar in 0,3 bis 3,0 % der Fälle von Thyreodiektomie, ist die parathyreoprive Tetanie Folge einer Strumektomie. In einer Gruppe von 34 Patienten über 10 Jahre hatten 23 Patienten einen postoperativen HoPT, 10 einen idiopathischen HoPT und 1 einen PsHoPT²⁰⁵. Der idiopathische HoPT ist bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen 53,259,789. Dessenungeachtet darf man laut der Arbeit von MICHIE und Mitarb.⁵⁸⁴ (1971) die Hypothese nicht total akzeptieren

daß die Nebenschilddrüsenzerstörung genügt, die Hypokalzämie zu erklären, die nach einer Thyreoidektomie folgen kann.

Mit einem Ausfall der Epithelkörperchen durch Ödem, Hämatom und Gefäßunterbindungen nach Strumektomie muß auch gerechnet werden, weil nur in seltenen Fällen alle 4 Drüsen mit der resezierten Struma mitentfernt werden. Ausfall der Nebenschilddrüsen durch Blutung oder Zerstörung durch Tumore ist äußerst selten (Abb.4).

Pathogenese

Die Tetanie beruht auf einer Übererregbarkeit des Zentralnervensystems als Folge eines Mangels an ionisiertem, also biologisch wirksamen Kalzium im Blute; die tetanische Bereitschaft hängt umgekehrt proportional von der Konzentration von Kalzium-, Magnesium- und Wasserstoff-Ionen (Protonen) ab und proportional von der Konzentration der Natrium und Kaliumionen. Der Mangel kann sich aus einer ungenügenden PTH-Ausschüttung ergeben.

Untersuchungen von BLIZZARD und Mitarb.⁹¹, die bei 29 von 74 Patienten mit idiopathischem HoPT organspezifische Antikörper gegen Bestandteile der Nebenschilddrüsen nachweisen konnten, läßt das Vorkommen einer immunogenen Nebenschilddrüsenkrankung durchaus denkbar erscheinen. Jedoch fanden die Autoren auch bei 24 von 72 Patienten mit idiopathischem Morbus Addison, bei 9 von 46 Patienten mit chronischer Thyreoiditis Hashimoto, aber auch bei 15 von 245 gesunden Personen derartige Antikörper, ohne daß in diesen Fällen klinische Zeichen eines HoPT bestanden. BURGER und Mitarb.¹¹⁵ erklärten, daß das Vorkommen einer Immun-

parathyreoiditis theoretisch möglich ist.

Therapie

Parathormonextrakt oder Parathormon sind nicht anwendbar für die Dauerbehandlung des HoPT. Sie besitzen die folgenden Nachteile:

1. sehr teuer
2. parenterale Zufuhr
3. Nebenwirkungen
4. verliert Wirkung nach einigen Wochen

a) akut tetanischer Anfall:

Am wirksamsten ist die sofortige intravenöse Kalziuminjektion in einer Menge von 10 bis 20 ml einer 10-%igen Kalziumglukonat- oder laktobionatlösung. Wegen der kurzen Wirkung (1 bis 3 Std.) der Injektion muß die gleiche Dosis oft wiedergegeben werden, oder bei anhaltender Tetanie empfiehlt sich die Infusion über mehrere Stunden. Die notwendige Gesamtkalziummenge richtet sich nach dem Rückgang der tetanischen Symptome und der subjektiven Besserung.

b) Dauerbehandlung

Die zwei Präparate, die gewöhnlich angewandt werden, sind das Vitamin D_3^{661} = Cholekalziferol und das Bestrahlungsprodukt des Ergosterin, das Dihydrotachysterol (DHT = AT_{10}). In der Wirkung scheint das DHT am nächsten zu kommen und wäre wohl theoretisch zu bevorzugen, ist aber sehr teuer. Die Initialdosis für Vitamin D besteht aus 100.000 bis 200.000 E oder mehr.

Abhängig vom Kalziumspiegel im Blute und der klinischen Symptomatik wird dieser Menge auf durchschnittliche Dosen von 1 bis 2-mal 5 mg Vitamin D₃ pro Woche abgebaut. AT-10 kann versucht werden, wenn die Therapie mit Vitamin D nicht befriedigt. Die Erhaltungsdosis liegt bei 0,5 bis 1,5 mg am Tage. Diese Dosis muß jedoch für jeden Patienten ermittelt und in Abhängigkeit von der körperlichen Beanspruchung (Beruf, Gravidität, Krankheit) und von der Jahreszeit überwacht werden. Da sich die erforderliche Dosierung entsprechend dem Grad psychischer und physischer Belastungen wiederholt verändern kann, kann die Sulkowitsche Probe (s.S. 96) als Heimtest eine praktische Kontrolle der eigenen Dosierung darstellen oder Hinweis für die Notwendigkeit einer ärztlichen Behandlung sein.

PAK und DELUCA⁶⁵³ berichteten über die erfolgreiche Verabreichung des Cholekalziferolstoffwechselproduktes, 25-Hydroxycholekalziferols, bei Patienten mit Vitamin D-Resistenz und HoPT.

Obwohl sie die Kalzium- und Phosphatspiegel wieder normalisiert²⁷, ist eine kalziumreiche, phosphatarme Diät schwer aufrechtzuerhalten. Einfacher ist die Einnahme oraler Kalziumpräparate (1,5 bis 3,0 g Kalzium als Kalziumlaktat oder -glukonat im Tage). Milchaufnahme soll wegen des hohen Phosphatgehaltes vermieden werden.

PROGNOSE

Vor den heutigen Behandlungsmethoden war die Prognose der operativen Tetanie nicht gut: 25 % der Patienten starben bzw. 17 % entwickelten eine chronische Tetanie³⁴⁷. Heutzutage ist die Krankheit nur in den seltensten Fällen lebensgefährlich. Durch die Normalisierung der Hypokalzämie verschwinden alle Symptome. Folglich ist die Lebenserwartung kaum eingeschränkt.

HORMONALE NICHT REAKTIONSFÄHIGKEIT WEGEN KOMPLETTEN ODER PARTIELLEN FEHLENS VON PTH-EMPFINDLICHER ADENYLZYKLASE IM NIERENGeweBE

(Pseudohypoparathyreoidismus; Seabright-Bantam Syndrom)

Die Ausdrucksweise "Pseudohypoparathyreoidismus" wurde von ALBRIGHT und Mitarb.¹³ (1942) eingeführt, um ein Syndrom zu beschreiben, das durch eigentümliche physische Hauptmerkmale, Skelettanomalien und einen klinischen HoPT hervortritt, aber auf eine Behandlung mit PTH nicht anspricht^{154,282}
205. Patienten, die an dieser Erkrankung leiden, sind klein (normalerweise kleiner als 150 cm), untersetzt und korpulent und haben eine auffallende runde Facies. Sie sind außerdem leicht bis mäßig geistig zurückgeblieben^{58,111,562}. Die Hände und Füße sind wegen einer Verkürzung einer oder mehrerer Mittelhand- und Mittelfußknochen bei 75 % der Fälle unverhältnismäßig kurz. Dieses Merkmal wird leicht erkannt, wenn die Faust geballt wird, um ein Grübchen, "Albright's Sign", über dem affizierten Knochen zu verursachen. Selten kann man

Verkürzungen der Fingerglieder oder eine gleichförmige Kurzfingerigkeit finden. Das Schädeldach ist bei mehr als einem Drittel der Fälle verdickt. Es kann verzögerte Zahnung, mangelhaften Zahnschmelz oder komplette Zahnaplasie geben. Seltener sind dichte Knochen, Exostose, Coxa vara, Coxa valga, Verkrümmungen von Ulna, Radius, Tibia und Fibula und Fehlen der Fibulation der Langknochen³⁴¹. Verkalkungen kommen in den basalen Ganglien vor, und es kann Verknöcherungen ebenso wie Verkalkungen in Haut, Subkutangewebe und tiefem Bindegewebe geben; Katarakte kommen auch oft vor. Die Schädigung der Geruchsnerven und des Geschmacks für bitter und sauer wurde beim PsHoPT beobachtet³⁹⁸.

Die klassischen Laborbefunde bei diesen Erkrankungen sind jene eines HoPT, d.h. Hypokalzämie und Hypophosphaturie, und "Resistenz" gegen eine Behandlung mit PTH⁵¹⁵. Mit dem PsHoPT können andere Endokrinopathien einschließlich Diabetes mellitus, Hypothyreose - besonders aufgrund eines selektiven TSH-Mangels -, geringe Menstruationsblutungen oder Gonadenmißbildungen zusammen existieren. Obwohl die genetischen Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind, steht fest, daß die Erkrankung eine ererbte Störung des Rezeptor-Adenylzyklase-Komplexes, der üblicherweise gegen PTH empfindlich ist, infolge einer wohl an das X-Chromosom gebundenen Anlage ist^{515,562}.

Der PsHoPT wird rein symptomatisch behandelt, um die Entwicklung der Sekundärerscheinungen der Hypokalzämie zu verhindern.

Vitamin D kann dabei in höheren Dosen erforderlich sein. Die morphologischen Veränderungen lassen sich nicht verhindern.

DER PSEUDOPSEUDOHYPOPARATHYREOIDISMUS

ist mit dem PsHoPT verwandt und wird durch die Anomalien, die beim PsHoPT gefunden worden sind, aber ohne klinische Manifestationen des HoPT gekennzeichnet¹⁵. Da die beiden Störungen in derselben Familie vorkommen können, kann es eine nicht komplett manifestierte Form des PsHoPT darstellen. Beim PsPsHoPT sind Kalzium- und Phosphatwerte normal und damit nicht behandlungsbedürftig, die Wachstumsanomalien lassen sich nicht beeinflussen.

PARATHORMON-ÜBERPRODUKTION

(Hyperparathyreoidismus)

Von den fünf Arten des HPT (Tab. 2) gibt es nach ALBRIGHT¹⁶ (1948) zwei grundlegende Formen der EpithelkörperchenÜberfunktion. Die Überfunktion kann spontan als primäre Störung auftreten oder sekundär als Kompensationsversuch bei nicht primär Nebenschilddrüsen-bedingten Störungen des Kalziumstoffwechsels.

Der primäre Hyperparathyreoidismus

Obwohl es Hinweise auf das klinische Syndrom des primären HPT schon im 18. Jahrhundert gab, mußte man warten, um die Symptome und Zeichen übermäßiger Bildung des PTH und HPT zu erkennen und einzuschätzen, bis die Physiologen und Anatomen den Ursprung und die Funktion der Glandulae parathyreoideae

ausführlich feststellten. FOURMAN und Mitarb.²⁷⁹ (1968) berichteten von einer Beschreibung von CATWALDER (1745) eines Patienten mit einer schweren Knochenerkrankung, die durch Entmineralisierung, Cystenbildung, Polyurie und Nephrolithiasis gekennzeichnet war - ein Syndrom, das wohl einem HPT entspricht.

Symptome

Die Beschwerden dieser Krankheit sind in ihrer Gesamtheit typisch, zum Teil aber wenig charakteristisch: Müdigkeit, körperliche und psychische Asthenie, Inappetenz und Gewichtsverlust, Verstopfung, gelegentliches Erbrechen, epigastrische Schmerzen, vermehrter Durst, gesteigerte Urinmenge, Apathie und Depression. In ihrer Gesamtheit stellen sie den Symptomenkomplex der Hyperkalzämie (Tab.10) dar. Eine schwere Hyperkalzämie mag sich zur Oligurie, zur Azotämie, zu Stupor und Koma weiter entwickeln. Dazu werden bei der von Recklinghausenschen Erkrankung häufig unbestimmte "rheumatische" Beschwerden angegeben. Bei den Nierenmanifestationen stehen die Nierenkoliken im Vordergrund. Nierensteine aus Kalziumphosphat und -oxalat sind weitaus das wichtigste Leitsyndrom; in 70% der Fälle erschließen sie die Diagnose⁴⁶⁵. Rezidivierende und doppelseitige Urolithiasis oder anhaltender Abgang von Harngrieß ist besonders verdächtig.

Der akute HPT zeigt Erbrechen, extreme muskuläre Schwäche und Hypertonie, Bauchschmerzen, Oligurie, Exsikkose, oft Fieber zusammen mit einem akuten Psychosyndrom, Lethargie und schließlich hyperkalzämisch-urämisches Koma. Die Symptommhäufigkeit beim primären HPT ist in Tab. 12 und 13 zusammengestellt.

Häufigkeit des primären Hyperparathyreoidismus

MCGEOWN⁵⁴⁷ (1961) schrieb: "in recent years it has become apparent that hyperparathyroidism is a relative common disease".

In dem Belfast Ireland-City-Krankenhaus entdeckte sie mehr als 80 Fälle innerhalb von 10 Jahren. Man rechnet allgemein mit einer Gesamthäufigkeit von 0,01 %⁵¹⁴, mit einer Häufigkeit von rund 10 - 15 % bei rezidivierenden Nierensteinen^{88, 548, 579} (Tab.17) und von 1,3% bei Ulkuspatienten²⁸³. Frauen sind dreimal öfter betroffen als Männer; gelegentlich wird familiäre Häufung beobachtet. Auch bei der Pankreatitis, insbesondere bei der Pankreatitis junger Frauen, besteht häufig gleichzeitig ein autonomer HPT^{685a}. HPT ist selten vor der Pubertät und im Alter zu finden^{165, 412a}. Gicht bzw. ein erhöhter Harnsäurespiegel im Serum sollen nach neueren Arbeiten beim HPT häufiger vorkommen^{790a}. 7% der Schilddrüsenkarzinome sollen in Verbindung mit einem primären HPT vorkommen^{199, 233a, 770a}.

BOONSTRA und JACKSON⁶⁹ (1971) entdeckten innerhalb von 10 Jahren unter 50.330 klinischen Patienten 50 Fälle vom HPT (= 0,083%); dazu noch 24 Fälle in den Familien dieser 50 Patienten. KEATING und Mitarb.⁴⁶⁷ (1969) fanden eine Häufigkeit von 1:668 bei unausgewählten ambulanten Patienten bei einer Gesamtzahl von 2005 Patienten. In einer Serie von 87.500 Kalziumbestimmungen bei stationären Patienten fanden HAFF und Mitarb.³⁵² (1970) eine Häufigkeit von 1:2000. Von 1939 bis 1956 entdeckte BOROWY¹⁰¹ (1969) einen Fall per 53.000 Aufnahmen, von 1956 bis 1967 einen Fall per 8.300 Aufnahmen. 1.5%(über 11 Jahre) der Patienten mit Urolithiasis hatten einen HPT. Wie KEATING⁴⁶⁶ (1970) be-

hauptet ist das Erkennen eines primären HPT vor allem abhängig vom Wissen und der Genauigkeit des untersuchenden Arztes. So sehen es auch YENDT und GAGNE⁹⁶⁵ (1968). Zwischen 1939 und 1959 wurden 16 Fälle eines HPT diagnostiert, d.h. 0,6 Fälle im Jahr; 1955 bis 1964 36 Fälle oder 2,6 Fälle im Jahr; und 1965 bis 1966 19 Fälle oder 2,5 Fälle im Jahr. In einer Reihe von 3000 Patienten diagnostizierten GORDON und Mitarb.³³² (1962) innerhalb von 7 Jahren 104 Fälle von HPT. PURNELL und Mitarb.⁷⁰⁴ (1971) entdeckten, daß fast 5,9 % relativ asymptomatischer Personen, die eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung durchführen ließen, eine signifikante Hyperkalzämie aufwiesen; 0,2% litten nachweislich an einem primären HPT, und noch weitere 1,2% erhielten die Diagnose eines präsumptiven HPT.

Formen des primären Hyperparathyreoidismus

Die folgenden chronischen Formen werden beschrieben⁹⁷⁰:

1. ossäre Form (30% - osteodystrophie fibrosa cystica generalisata)
2. renale Form (60 - 77 %)
3. akute Form (5%)

Der Verlauf der chronischen Erkrankung wird mit 3 bis 20 Jahren angegeben.

Bei der ossären Form stehen die Störungen durch die vermehrte Mobilisierung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen mit Verdünnung der Kompakta und Rarefizierung der Knochenbälkchen

bis zur Ausbildung der sogenannten braunen Tumoren im Vordergrund. Diese Form tritt praktisch nie isoliert auf. Die Hauptsymptome sind bei der renalen Form die Nephrokalzinose und die Nephrolithiasis mit hyposthenurischer Polyurie. Als zusätzliche Komplikation kommt es sehr häufig zu rezidivierenden Pyelonephritiden und zur chronischen Niereninsuffizienz.

Diagnostische Befunde

Viele Versuche wurden gemacht, um sorgfältige und allgemein anwendbare Verfahren zur Diagnose des primären HPT bei Patienten mit Hyperkalzämie zu entwickeln. Die zur Zeit anwendbaren Methoden sind zur Diagnose nicht exakt genug und zu unspezifisch. STROTT und NUGENT⁸⁵⁸ (1968) wiesen in einer Zusammenstellung aller englischsprachigen Quellen von 1950 bis 1966 über die Diagnose des HPT und aus ihrer eigenen Erfahrung darauf hin, daß weder ein einzelner Test noch tatsächlich eine spezifische Kombination von Tests bei dieser Krankheit als diagnostisch befriedigend angesehen werden kann.

a) Biochemische Befunde

Blutchemie: 1. Die Kombination Hyperkalzämie (über 5,5 mval/l) plus Hypophosphatämie ist klassisch, aber nicht pathognomisch und keineswegs regelmäßig vorhanden. WOODHOUSE und Mitarb.⁹⁵⁸ berich-

teten beispielsweise über 2 Patienten, die wegen eines Mangels an Vitamin D einen normokalzämischen primären HPT gehabt hatten. Ein Fall von HPT, der unregelmäßige Hyperkalzämien hatte (eine Periode von Normokalzämie dauerte 12 Monate) wurde von JOHNSON und CONN⁴⁴⁹ veröffentlicht. Nach den Untersuchungen von KYLE und Mitarb.⁴⁹⁸ liegt der Serumkalziumwert in 22,2% an der oberen Grenze der Norm, während KEATING⁴⁶⁵ bei 13,7% seiner Patienten normale Werte fand. HENNEHAN³⁹⁹ gab 20 % an. WILLS²⁴⁸ berichtete auch von normokalzämischem HPT. Ein schweres Problem ist die Unzuverlässigkeit der meisten Kalziumbestimmungen wegen mangelhafter Techniken oder unterschiedlicher Normal-Bereiche. Die Verminderung des Serumphosphors ist das unzuverlässigste Kriterium: KYLE und Mitarb.⁴⁹⁸ gaben für 33,3% einen normalen und für weitere 13,9% einen Grenzwert an, während KEATING⁴⁶⁵ bei 4% seiner Kranken einen normalen Phosphat Spiegel feststellten.

2. Da die Ergebnisse der meisten gegenwärtigen diagnostischen indirekten Tests oft entweder unspezifisch oder irreführend sind, wird es immer klarer, daß die Diagnose eines HPT, wenn keine Hyperkalzämie vorhanden ist, nur durch die direkte Messung des PTH-Spiegels im Serum oder Plasma absolut sicher festgestellt

werden kann. Der RIA bringt jedoch nicht selten fragliche Ergebnisse mit sich⁶⁴⁹ und ist noch nicht klinische Routine geworden. Biologische Assays andererseits sind mühsam und unzuverlässig.

3. Die alkalische Serumphosphatase kann erhöht oder normal sein.
4. Nach der Untersuchung von WILLS und MCGEOWN⁹⁴⁹ und WILLS⁹⁴⁷ kann die Kombination eines Plasma-chloridspiegels über 102mEq/l mit Hyperkalzämie und einem abnormalen Säure-Base-Zustand eine wertvolle diagnostische Hilfe sein.
5. Die Immunelektrophorese zeigt eine abnormale Beta₁-Globuline-Zone⁴⁸⁷.
6. FRASER und Mitarb.²⁸⁸ ermöglichten in mehr als 90% der Fälle eine Diagnose, die mit der endgültigen Diagnose übereinstimmte, durch die Analyse der Bestimmungen von Plasmachlorid, Bicarbonat, Harnstoff, alkalische Phosphatase und Plasmaphosphat bei hyperkalzämischen Patienten.

- Harnchemie:
1. Vermehrte Kalziumausscheidung im Urin (24 Stdurin, Kalziumwert über 400 mg, kalziumarme Kost!). Da die Häufigkeit der Hyperkalziurie beim HPT zwischen 30 und 80 % schwankt, hat die Bestimmung der Kalziumausscheidung im Harn wenig oder keine Bedeutung^{332,498,549,965}.
 2. Vermehrte Phosphatausscheidung (phosphatarmer Kost!).
 3. Gesteigerte Alkalisierung.

4. Erhöhte Hydroxyprolinausscheidung

b) Radiologische Befunde:

Skelett: Faßbare Veränderungen des Skeletts sind bei gezielter Untersuchung in etwa 25 %³⁴¹, 32 %⁹⁷⁰ zu erwarten, entweder als diffuse wenig aussagekräftige Osteoporose oder in Form umschriebener osteoklastischer Zonen. Nach der Zusammenstellung von COURVOISIER (1959) weisen 54% der Fälle Veränderungen der Knochenstruktur auf, davon 39% Hyperostosen und 14% Osteoporosen. Subperiostale Knochenresorption, Aufblätterung und schließlich Verschwinden der Kortikalis an den Röhrenknochen⁴⁰⁹ und rundliche Spongiosadefekte ohne oder mit Auftreibung sind für HPT pathognomonisch. Der röntgenologische Nachweis einer Verminderung der Knochensubstanz beginnt jedoch erst bei einer Entmineralisierung von mindestens 25%²⁸⁹. YENDT und GAGNE⁹⁶⁵ behaupteten, daß die wichtigsten Röntgenogramme zur Diagnose der Osteitis fibrosa generalisata die postero-anterioren Aufnahmen der Hände sind.

Nieren: Die Nierensteine des HPT sind durch ihren Kalziumgehalt schattengebend.

Nebenschilddrüsen: Größere Tumore der Nebenschilddrüsen zeigen sich gelegentlich durch Veränderung des mit Kontrastbrei gefüllten Ösophagus oder nach Angiographie mit und ohne Anlegen eines Pneumomediastinismus.

c) Szintigraphischer Befund:

Die szintigraphische Lokalisierung der Nebenschilddrüsen kann mit ⁷⁵ Selenomethionin zu einer Aktivierungsakkumulation über dem Epithelkörperchentumor führen. Die Ergebnisse, die bisher berichtet wurden, sind enttäuschend^{686,687}. Das Verfahren, das heute angewandt wird, führt wegen der niedrigen spezifischen Aufnahme der Substanz zu keinem scharf umrissenen Bild der Drüsen; wegen der langsamen Ausscheidung der markierten Substanz ist mit einer niedrigen, aber zu beachtenden Strahlungsgefahr verbunden. Bei kleinen Adenomen (weniger als 1g) und hyperplastischer Drüsen, die tief im Mediastinum gelegen sind, ist der Wert der Seleno-Nebenschilddrüsen-Szintigrafie noch geringer²⁰⁴. Wenn Spezifität und Zuverlässigkeit des Seleno-Scanning verbessert werden könnten, wäre dieses Verfahren anwendbar zur Lokalisierung von Tumoren, die vom gewöhnlichen Sitz abweichen.

d) Klinische Tests:

1. Der Cortison-Test:

hat sich für die Differentialdiagnose von Hyperkalzämiezuständen als hilfreich erwiesen. Die Hyperkalzämie bildet sich beim primären HPT und bei den metastasenfreien hyperkalzämisierenden Krebsen⁵⁰⁴ unter Corticoiden kaum

je zurück - im Gegensatz zum Verhalten der meisten Fälle von Hyperkalzämie, die nicht auf einer Nebenschilddrüsenfunktionsstörung beruhen, z.B. bei Sarkoidose, D-Hypervitaminose, Skelettkarzinose und zum Myelom, zur thyreogenen Hyperkalzämie, bei denen Corticoidversager eine große Ausnahme sind^{20,190,200,332,705}.

Ausführung:

Während 10 Tagen werden täglich 3mal x 50 mg Cortison per Os eingenommen; davor und am 5., 8. und 10.Tag wird der Kalziumspiegel bestimmt. Die Cortisondosis wird anschließend langsam abgebaut. Ein eindeutiges Absinken des Kalziumspiegels und Wiederanstieg nach Absetzen des Cortisons spricht stark, aber nicht absolut gegen einen primären HPT, ein Konstantbleiben eher für einen primären HPT¹⁹⁹.

2. Der Parathyreoideahemmtest:

ist in erster Linie bei Kalziumgrenzwerten zu verwenden; der Test ist unnötig und sollte nicht bei Patienten mit einer bewiesenen Hyperkalzämie angewandt werden. Er erfaßt die ungenügende Hemmung der Phosphatdiurese bei künstlicher Erhöhung des Serumkalziumspiegels (Autonomie des Adenoms?)
330,427,493,818

Der Wert des PTH-Hemmtests ist oft angezweifelt worden mit der Begründung, die Phosphatausscheidung sei viel zu variabel und zu sehr von äußeren Faktoren abhängig, um ein gutes Kriterium für die Nebenschilddrüsenfunktion abzugeben²⁵⁰.

In der Tat wurden sehr unterschiedliche Meinungen über die Zuverlässigkeit der verschiedenen Verfahren zur Bestimmung der Phosphatausscheidung geäußert^{133,545,535,702,751,757,380}. GORDON und Mitarb.³³³ behaupteten, daß der TPP-Test nach KYLE sehr brauchbar ist, wohingegen YENDT und GAGNE⁹⁶⁵ infolge einer Berechnung des diagnostischen Wertes verschiedener Tests zur Diagnose des primären HPT fanden, daß der Phosphat-Exkretions-Index und %TRP bei etwa 25% der Kranken normal waren. Außerdem lösen Berichte von hyperparathyreoidartigen Reaktionen bei anderen hyperkalzämischen Zuständen und von negativen Ergebnissen bei Patienten mit bewiesenem primärem HPT Zweifel am Wert der Kalziuminfusion zur Diagnose des primären HPT aus^{279,358}. Die jüngsten Untersuchungen von MURRAY und Mitarb.⁶⁰² (1970) fragen erneut nach der Gültigkeit der beim HPT total autonomen Inkretionshypothese. Sie fanden bei 20 Fällen von primärem HPT, daß eine Erhöhung (Kalziumchlorid-Infusion) und eine Erniedrigung (EDTA-Infusion) des Serumkalziumspiegels jeweils eine Senkung bzw. eine Steigerung der PTH-Konzentration im Serum hervorrufen. Daß bestimmte Adenome nicht immer eine autonome Funktion zeigen, wurde auch von MASSRY und Mitarb.⁵⁷² vermutet. Dessenungeachtet weckte eine Modifizierung des Testes neues Interesse⁶⁵⁴.

Ausführung:

Normalkost. Bestimmung der Phosphat-Kreatininclearance (nach genügender Hydrierung) an Tag 1 und 2, jeweils von 8 bis 10 Uhr. Am Tag 3 von 21 bis 24 Uhr Kalziuminfusion: 10 mg Kalzium pro kg Körpergewicht, minimal 600 mg in 500 ml

isotoner NaCl-Lösung. Bei normaler Hemmung sinkt die Phosphat-clearance mindestens um 50%, beim primären HPT liegt sie schon vor Infusionsbeginn häufig über der Norm von 15 ml/min und geht um weniger als 35 % zurück^{34, 49}.

Damit die Messung der Phosphatausscheidung sinnvoll wird, müssen nach HAAZ³⁴⁹ folgende Bedingungen erfüllt sein:

- a) der Patient soll einige Tage vor und während der Untersuchung eine Kost mit mindestens 1000 bis 1500 mg Phosphor/24 Std zu sich nehmen. Zu warnen ist vor der so oft verordneten kalziumarmen Diät, die zugleich phosphatarm ist;
- b) für Clearanceuntersuchungen muß ein genügender und konstanter Urinfluß aufrechterhalten werden; bei starken Schwankungen der GFR sind die Resultate nur mit Vorsicht oder überhaupt nicht zu verwerten. Das Gleiche gilt bei Einschränkung der glomerulären Filtration unter 30 ml/min.
- c) während der Clearanceuntersuchungen soll der Patient liegen.

Der Hyperkalzämie-Test nach HOWARD und Mitarb.⁴²³ beruht auf den Differenzwerten zweier 3 Stunden auseinanderliegenden Blutbestimmungen von Blut- und Urinphosphor während einer Kalziuminfusion, die in einer Tabelle eingetragen werden. Dabei entstehen für den primären HPT typische Kurven.

3. Der Kalziumbilanztest:

Eine Untersuchung der Kalziumbilanz war bis vor einigen Jahren als

Test weitverbreitet³⁰⁸. Vom diagnostischen Standpunkt ist jedoch inzwischen bekannt, daß die Majorität der Kranken mit Nephrolithiasis und fast alle Patienten mit rezidivierender Urolithiasis außergewöhnlich große Mengen von Kalzium im Harn ausscheiden. Da die idiopathische Hyperkalziurie häufiger ist als der HPT, kann der Befund einer Hyperkalziurie bei Nephrolithiasis recht irreführend sein²⁸. Der Wert von Bilanzstudien ist bei der Diagnose des HoPT größer.

4. Die enterale Absorption von $^{45}\text{Ca}^{++}$:

Mit spezieller Technik werden in den Dünndarm einmal eine 2,5 und eine 20 mval $^{45}\text{Ca}^{++}$ -enthaltende Lösung eingebracht. Eine bestimmte Menge dieses markierten Ca^{++} wird absorbiert und kann im Blute genau gemessen werden.

Normalwerte: 2,5 mval:

Absorption = $72 \% \pm 4$

20,0 mval:

Absorption = $18 \% \pm 5$

5. Der venöse Kompressionstest:

Die venöse Kompression des Arms (100 mm Hg) zusammen mit rhythmischer Faustballung über 15 Minuten sollte bei hyperparathyreoten Kranken im Vergleich zu normalen Kontrollen und Patienten, die an Hyperkalziurie und Hyperkalzämie leiden, eine auffallende Erhöhung der Serumkalzium-

443
konzentration auslösen¹¹³. Die Gültigkeit dieses Tests
blieb jedoch nicht unwidersprochen^{113a}.

6. Der Phosphatrückresorptionstest:

Die aus der Differenz zwischen der Menge des filtrierten Phosphats und der ausgeschiedenen Phosphatmenge errechnete Phosphatrückresorption beträgt normalerweise 90%, beim primären HPT zwischen 50 und 75 %^{306, 133}.

Differentialdiagnose

DENT sagte¹⁹⁹ 1962 vom HPT, daß es neben dieser Affektion wahrscheinlich keine andere gäbe, die eine derart verwirrende Vielfältigkeit der klinischen Symptomatologie aufzuweisen habe. Die Diagnose des primären HPT wurde durch das Stoffwechselsyndrom Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie, Hyperkalziurie und Hyperphosphaturie gestellt (Tab.13). Dennoch ist nicht zu vergessen, daß die Hyperkalzämie eines der nicht zu seltenen diagnostischen Probleme in der Klinik ist^{95a, 331}: obwohl sich die Kalziumerhöhung im Serum als das zuverlässigste und konstanteste Zeichen gezeigt hat, müssen vorher eine Reihe anderer Erkrankungen, die ebenfalls mit Nephrokalzinose, Nephrolithiasis und Mineralstoffwechselstörungen einhergehen, differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden, bevor die Diagnose eines primären HPT gestellt werden kann (Tab. 14 u. 15). Die meisten anderen Ursachen der Hyperkalzämie können immerhin durch die rasche Senkung der Kalziumkonzentration im Plasma beim Hydrocortison-test unterschieden werden; Patienten mit HPT zeigen keine bedeutende Veränderung der Hyperkalzämie²⁰⁰.

Die Hyperkalzämie ist eine häufige Komplikation der bösartigen Krankheiten³¹. Bösartige nicht-Epithelkörperchen-Tumore können durch zwei Mechanismen eine Hyperkalzämie auslösen:

1. Die Bildung einer PTH-ähnlichen Substanz oder
2. die Bildung von Tochtergeschwülsten im Knochen, die die Knochen genügend schnell abbauen und eine Hyperkalzämie und Hyperkalziurie hervorrufen.

Solange die Nierenfunktion normal ist, wird der Phosphatspiegel im Blute im ersten Fall niedrig (ektopische PTH-Bildung) und im zweiten Fall normal oder erhöht sein, was eine differentiale Diagnose erlaubt. OHEISS und Mitarb.⁶³⁶ beschrieben 73 Fälle, die die Kriterien von Hyperkalzämie, Hypophosphatämie, normal funktionierender Nebenschilddrüsen und Fehlen bedeutender Knochen-Metastasen für die Diagnose des ektopischen Syndroms (Pseudohyperparathyreoidism) aufwiesen. Der primäre Tumor wurde am häufigsten in den Lungen oder in den Nieren gefunden. Aus mehreren Beobachtungen geht hervor, daß sich die Symptome des HPT nach Tumorentfernung zurückbilden, um mit einem Rezidiv wiederzukehren³⁶⁵. Die Hyperkalzämie und Hyperkalziurie sind gewöhnliche Komplikationen des fortgeschrittenen Brustkrebses. Die übliche Ursache der Hyperkalzämie ist ein rascher Abbau des Knochens durch das Karzinom³⁰⁶.

Nach der Untersuchung von RIGGS und Mitarb.⁷⁶⁰, bei der ein Antiserum verwandt wurde, das eine Unterscheidung zwischen der immunreaktiven Substanz des HPT und dem ektopischen Hormon des nicht-Nebenschilddrüsenkarzinoms zu ermöglichen schien, kann der primäre HPT vom PsHPT radioimmunologisch unterschieden werden.

Die Nephrolithiasis muß in einer Diskussion der Differentialdiagnose des HPT berücksichtigt werden, da sie das Hauptsyndrom des HPT sein kann. Um die Diagnose des HPT sicher zu stellen, muß folgendes ausgeschlossen werden:

1. Magnesiumammoniumphosphat-Steine, Niereninfektion, sehr niedriger pH -Wert,
2. Harnsäuresteine bei Gicht- primär und sekundär -, Hyperuricosurie ohne Hyperuricämie, idiopathische Harnsäurenephrolithiasis,
3. Cystinurie und -Steine,
4. idiopathischen Hyperkalziurie,
5. Hyperoxalurie bzw.
6. Xanthinurie.

Bei der Diskussion der Differentialdiagnose des HPT muß berücksichtigt werden, daß die einzigen häufiger vorkommenden Krankheiten, bei denen sowohl Hyperkalzämie als auch Entmineralisierung und auch lokalisierte Knochenresorptionen zu finden sind, maligne Prozesse mit osteolytischen Metastasen sind. Außerdem können Patienten mit der Pagetschen Krankheit eine Hyperkalzämie während Phasen von erzwungener Immobilisierung entwickeln.

Die Möglichkeit eines zugrundeliegenden HPT soll immer beachtet werden, wenn einzelne Knochenverdünnungen entdeckt worden sind; eine derartige Verletzung kann eine Knochenzyste oder braunen Tumor des Knochens darstellen.

Die Diskussion bezieht alle Knochenveränderungen mit ein: in das Skelettsystem metastasierende Malignom, Morbus Paget, Myelom, Osteoporose und Osteomalazie. Histologisch ist der primäre HPT

durch eine Aktivierung und Proliferation vielkerniger Osteoklasten und einkernige Fibroblasten, lakunäre Resorptionen und osteozytäre Resorptionen gekennzeichnet. Die Tetrazyklinmarkierung läßt die Zunahme markierter und nicht markierter Osteoidsäume erkennen.

Ätiologie und Pathogenese

Die primäre, autonome(?) Überfunktion der Nebenschilddrüsen beruht in 80-86% der Fälle auf einem solitären Nebenschilddrüsenadenom^{35,127,397,561,705,938,960}, in 4 bis 6 % auf multiplen Adenomen, in 7 bis 12 % auf einer Hyperplasie der Drüsen^{12,128,167} und in 1 bis 4 % auf einem Karzinom^{353,354,422} (Tab.16), d.h. die primäre Ursache der Überfunktion ist entweder ein neoplastischer oder ein nicht neoplastischer Prozeß. Das letzterwähnte schließt die primäre Hypertrophie und Hyperplasie ein, die de novo zu entstehen scheinen. Die Ursachen der Entstehung der in den Nebenschilddrüsen vorkommenden Adenombildung, der diffusen Hyperplasie und der Karzinomentwicklung sind dennoch unbekannt (Abb.3).

Die Hyperplasie kann eine diffuse Hyperplasie aller 4 Drüsen, die sogenannte wasserhelle Zellhyperplasie¹², oder es kann eine nicht gleichmäßige Hyperplasie, die Hauptzellhyperplasie¹⁶⁷, knotige Hyperplasie oder polyglanduläre Hyperplasie⁸⁷ sein. Die Hauptzellhyperplasie von COPE und Mitarb.¹⁶⁷ verursacht eine Vergrößerung der oberen Drüsen und ist häufig mit multiplen Endokrindrüsentumoren verbunden. ROTH⁷⁷¹ (1971) behauptet, daß

die Hauptzellhyperplasie das Doppeladenom und wasserhelle Zellhyperplasien als die zweithäufigste Ursache des primären HPT verdrängt.

Die neoplastischen Prozesse sind in Adenom und Karzinom geteilt. Die Adenome können aufgrund vorwiegender Zelltypen, d.h. Hauptzell- (am häufigsten), Wasserklarzell- oder Oxyphilzelltyp, differenziert werden. Trotz dieser anscheinend klaren Klassifizierung des HPT gibt es keine scharfgeschnittenen Grenzen zwischen den verschiedenen Gruppen. STRAUS und PALOYAN⁸⁵⁴ (1969) teilten mit, daß 24 % ihrer Patienten an einem durch einen Mischtyp von Adenom und Hyperplasie verursachten HPT leiden. Vermischungen dieser morphologischen Zustände kamen bei den verschiedenen Nebenschilddrüsen derselben Patienten und gelegentlich sogar in derselben Drüse vor.

Die Krankheitsäußerungen des HPT beruhen auf der inkretorischen Überaktivität der Tumore. Durch die vom Bedarf im Blute unabhängige Abgabe des PTH von der autonomen(?) Drüsenzelle werden infolge der Wirkung auf die physiologischen Erfolgsorgane am häufigsten Hyperkalzämie und Hypophosphatämie hervorgerufen. Unter der Wirkung dieses erhöhten PTH-Spiegels im Blute finden eine Mobilisierung des Skelettkalziums und -Phosphats und eine vermehrte Phosphatausscheidung in der Niere statt. Der Serumkalziumspiegel ist daher meist erhöht, der Serumphosphatspiegel dagegen erniedrigt (weniger als 3 mg Phosphor/100 ml). Da in der Niere nicht nur die Ausscheidung von Phosphat, sondern auch von Kalzium (von dem üblicherweise etwa 15 % über die Niere ausgeschieden werden) erhöht ist (bis 250 mg/24 Std.), kann

es zu einer Überschreitung des Löslichkeitsproduktes ($3,5 \times 10^{-6}$) und zu einer Bildung von Kalziumphosphatsteinen in der Niere selbst (Nephrokalzinose) oder in den ableitenden Harnwegen (Nierenbeckenstein, Ureterstein, Blasenstein) kommen. Außerdem werden Kalziummonophosphat-Ablagerungen auch in anderen Organen (z.B. Blutgefäßen) und der Cornea des Auges beobachtet.

Die Entmineralisierung des Skeletts löst einen regellosen und überstürzten Ab- und Umbau des Knochenbindegewebes mit Zystenbildung aus. In seiner schweren Form wird das Krankheitsbild als "Osteodystrophie fibrosa generalisata" bezeichnet. Dabei kommt es auch zu einer verstärkten Tätigkeit der Osteoblasten, die sich in einer vermehrten Abgabe und erhöhten Aktivität der alkalischen Phosphatase im Blutserum zu erkennen gibt. Die alkalische Phosphatase ist ein typisches Osteoblastenzym.

Die vermehrte Phosphatausscheidung kann allgemeine Störungen des Mineralstoffwechsels, Nephrokalzinose und Nierenschädigung nach sich ziehen. Polydipsie und Polyurie sowie Hypotonie der Muskulatur werden häufig beobachtet.

In einer Analyse der Daten von 130 Fällen von primärem HPT fand LLOYD⁵³⁵, daß die Tumorphistologie zur klinischen Form der Krankheit in keinem Verhältnis stand, daß Knochenerkrankungen-verursachende Tumoren meistens in den linken unteren Nebenschilddrüsen lokalisiert waren; dieser letzte Befund war nicht statistisch gesichert. Aufgrund seiner Analyse von drei Gruppen von Patienten, Gruppe I = Fälle mit erkennbaren Knochenerkrankungen aber ohne Nierensteine, Gruppe II = Fälle mit Nierensteinen aber ohne erkennbare Knochenerkrankungen und Gruppe III = Fälle

mit weder erkennbaren Knochenerkrankungen noch Nierensteinen, postulierte LLOYD⁵³⁵ nach statistischer Aufgliederung der Daten, daß es zwei Hauptarten von Epithelkörperchentumoren gibt, einen schnell wachsenden, sehr aktiven Typ, der erkennbare Knochen-erkrankungen auslöst, und einen anderen, der langsam wächst, eine niedrigere Aktivität besitzt und Nierensteine verursacht. Seine statistische Analyse bestätigte den Befund von HODGKINSON⁴¹¹, daß es eine positive Korrelation zwischen dem Kalziumspiegel und dem Tumorgewicht gibt.

Familiärer Hyperparathyreoidismus

Das Vorkommen eines familiären HPT ist sehr gut dokumentiert²⁹² 327,437,512,531,562,725,812. 17 Familien wurden beschrieben³³⁷, 564,602,819, in denen bei mehr als einem Mitglied ein HPT vorkam, während andere endokrine Störungen fehlten. Es kann wohl ein separates Syndrom sein, oder eine Teilmanifestation der multiplen endokrinen Adenomatose. Beide Zustände teilen die autosomale, dominante Weise der Vererbung, und die pathologische Veränderungen, die bei beiden gefunden wurden, sind identisch^{88,184}. Die näheren Verwandten zeigten trotz lebensgefährlicher Konzentrationen von Kalzium im Blute und fortgeschrittener Erkrankungen einen auffallenden Mangel an klinischen Syndromen³³⁷. Kalziumbestimmungen bei den Verwandten sind deswegen erforderlich.

Therapie

Akuter HPT

Die Therapie des akuten HPT besteht in einer sofortigen ausreichenden Flüssigkeitssubstitution der meistens exsikierten Kranken. Natriumsulfat (4 Liter einer 1,7-%igen Lösung in 6 Stunden nach HEY und Mitarb.⁴¹⁰; 3 Liter einer isotonischen Lösung von 116,7 g Natriumsulfat innerhalb 9 Std. laut CHAKMAKJIAN und BETHUNE¹³²), anorganisches Phosphat (1 Liter einer 0,1 molaren Lösung pH 7,4 in etwa 6 Std.^{329,410,511} + 5% Glukose⁹⁷¹) oder EDTA (0g in 1 Liter einer 5-%igen Glukoselösung) führen zu einer Senkung des Kalziumspiegels. Voraussetzung der Infusionsbehandlung mit Sulfat oder EDTA ist jedoch eine ausreichende Nierenfunktion. Bei vorhandener Hyperphosphatämie und bei einem Anstieg des "Ca x P-Produktes" über 70 ist wegen der Gefahr metastatischer Verkalkungen und einer progredienten Niereninsuffizienz mit der Phosphatinfusion größte Vorsicht geboten. Der kalziumsenkende Effekt der Sulfatinfusion soll bei einem geringeren Risiko des Anstiegs des "Ca x P-Produktes" über 70 nahezu ebenso günstig sein, wie bei der Phosphatinfusion. Eine auffallende Erhöhung der Kalziumausscheidung im Harn wurde nach Sulfatinfusion beobachtet⁴⁵⁵. Andere Behandlungsformen (Kalzitoningaben, Dialysen) haben weniger günstige Resultate gebracht.

Das seit kurzer Zeit zur Verfügung stehende Kalzitinin mehrerer Spezies wurde beim primären HPT bereits mit wechselndem Erfolg therapeutisch angewandt³⁵¹. HESCH und Mitarb.⁴⁰⁸ (1971) behandelten zwei Patienten mit hyperkalzämischen HPT mit hohen Dosen porcines Kalzitinin erfolgreich präoperativ.

Die einzige wirksame Therapie ist die operative Entfernung.

PURNELL und Mitarb.⁷⁰⁴ (1971) behandeln einen vermuteten HPT

nur unter den folgenden Kriterien chirurgisch:

1. durchschnittliches Serumkalzium höher als 11,0mg/100ml,
2. röntgenographischer Beweis von Knochenerkrankungen:
 - a) subperiostale Resorption der Phalangen, distalen Schlüsselbeine oder anderer Knochen,
 - b) Acro-Osteolyse des Acromio-Claviculargelenkes,
 - c) Knochenzyste (brauner Tumor),
 - d) granuläre Entmineralisierung des Schädels,
 - e) Osteoporose mit Wirbelverdichtung oder andere Knochenerkrankungen,
3. verminderte Nierenfunktion,
4. stoffwechselaktive oder infizierte Nephrolithiasis,
5. langdauernde Beobachtung ist kaum durchführbar wegen
 - a) schwieriger Zusammenarbeit mit dem Patienten,
 - b) großer geographischer Entfernung,
 - c) psychischer Komplikationen
6. Magendarmkomplikationen,
 - a) unkontrollierbare Magengeschwüre,
 - b) chronische oder rezidivierende Pankreatitis.

Die Lokalisierung und Identifizierung eines Nebenschilddrüsen-tumors ist in der Regel schwierig. Es sollte deswegen versucht werden, den Tumor vor der Operation zu lokalisieren. Normalerweise befinden die meisten Tumore sich im Halse. NATHANIELS und

Mitarb.⁶⁰⁷ prüften die Fälle von 400 operierten Patienten mit primären LPT, 80 % der Patienten hatten Tumore im Halse und nur bei etwa 20 % (84 Patienten) wurde der Tumor im Mediastinum lokalisiert - im vorderen Mediastinum bei 67 Patienten und im hinteren Mediastinum bei 17 Fällen. Nach DORONY¹⁰¹ lagen 21% der Adenome im Halsbereich - rechts inferior 41%, links inferior 22%, rechts superior 9% und links superior 19%; 9% der Adenome wurden im Mediastinum gefunden.

Verschiedene Verfahren wurden vorgeschlagen, um das Problem der topographischen Feststellung von Nebenschilddrüsentumoren zu überwinden. Die selektive in vivo-Anfärbung der Nebenschilddrüsen durch intravenöse oder intraarterielle Verabreichung von Toluidinblau wurde zuerst bei Hunden beschrieben^{431,481} und später bei Ratten und bei Menschen^{203,432,468,469,964a}. Da Toluidinblau wegen seiner Giftigkeit nicht mehr handelsüblich ist, wird auch Methylenblau angewandt²¹⁷.

Mit⁷⁵ Selenmethionin kann die szintigraphische Lokalisierung von Nebenschilddrüsenadenomen versucht werden. Die Möglichkeit, die Markierung von Toluidinblau mit⁷⁵ Selen in Betracht zu ziehen, wurde vorgeschlagen. Ein interessantes Verfahren zur präoperativen Markierung der Nebenschilddrüsen ist die Anwendung von silbernen Klammern³⁸⁵.

Manche Adenome können angiographisch lokalisiert werden^{60,614,793,806,834,845}. Nach der Untersuchung von KUNTZ und GOLDSMITH⁴⁹⁷

(1972) ist eine gute Kontrastierung von Nebenschilddrüsenadenomen nach selektiver inferiorer Schilddrüsenarteriographie zu erwarten. Die Aussagekraft hängt dennoch von engen Überein-

stimmungen zwischen dem Angiogramm und dem Schilddrüsenscan ab.
Andere Forscher behaupten jedoch, daß falsche positive oder
negative Befunde häufig vorkommen⁶¹⁴.

Eine Verfeinerung der Anwendung des Radioimmunassays, und zwar
durch selektives Katheterisieren der Hals- und Mediastinalvenen,
wurde vorgeschlagen⁹²¹ und bewährte sich⁶⁴⁴.

Die Behandlung des symptomlosen Hyperparathyreoidismus

Nach den Befunden von BRITTON und Mitarb.¹⁰⁷ (1971), nach denen
nach Eintritt eines Nierenschadens (so gering er auch sein mag)
eine Besserung nur bei einer Minorität der Patienten nach einer
Parathyreoidektomie stattfindet, scheint es wichtig, einen
primären HPT vor der Entwicklung einer Niereninsuffizienz zu
diagnostizieren und zu behandeln. Dennoch gibt es Patienten
mit HPT, die zufällig während eines biochemischen Screening-
tests diagnostiziert werden, und die keine renalen Knochen-
oder Magendarm-Erkrankungen haben. Sollen sie operiert werden?
Leider ist die Ursache für die Progressionsgeschwindigkeit der
Krankheit nicht bekannt; die Feststellung, daß die Entscheidung
zur Operation auf einer willkürlichen Plasmakalziumkonzentration
beruhen kann, macht diese Situation deutlich⁷⁵⁰. GOUGH und
Mitarb.³³⁶ meinen, daß mehr über die Naturgeschichte des
symptomlosen HPT erforscht sein muß, ehe man annimmt, daß
eine Parathyreoidektomie die sofortige oder richtige Maßnahme ist.
Die Behandlung derartiger Fälle von "chemischem" HPT durch

fortwährende Beobachtung wird jedoch nach wie vor zweifelhaft sein. Die parathyreote Krise ist verantwortlich für die Unsicherheit.

Prognose

wird der primäre HPT nicht behandelt, dann wird sein Schicksal durch die nephrologische Komplikation bestimmt, die chronische Pyelonephritis bei Nephrolithiasis und Nephrokalzinose führt allmählich zum Tod durch die Urämie. BLACK⁸⁷ beobachtete, daß die Komplikationen der Hypertonie öfter die Ursache sind als die der Niereninsuffizienz.

Das Verschwinden des HPT ist an sich keine Garantie für eine längere postoperative Überlebensdauer; sie ist vom Zustand der Komplikationen, besonders der Nierenschädigung, zur Zeit der Operation abhängig^{331,573,622}. Die Entfernung der Nebenschilddrüsentumore begünstigt jedoch die Heilung von Ulcera^{236,394} und anderer Magenbeschwerden^{4,663,782}, hemmt den weiteren Aufbau von Nierensteinen und mindert Symptome von Geistesstörungen^{232,270}. Die Skelettveränderungen sind vollkommen umkehrbar, d.h. die Osteitis fibrosa cystica ist heilbar. Starke Mißbildungen bleiben, und die innere Struktur der Knochen bleibt meistens abnorm. BRITTON und Mitarb.¹⁰⁷ berichteten über ihre Erfahrung mit 52 Patienten in den Jahren von 1948 bis 1970. Alle wurden operiert, 32 davon hatten danach fortbestehende Symptome des Harntraktes. Trotzdem muß beim Ausbleiben einer Verbesserung der Nierenfunktion nach Parathyreoidektomie berücksichtigt werden,

daß, wie von BRITTON und Mitarb.¹⁰⁷ berichtet, viele der Fälle in dieser Studie bis zur Zeit der Entfernung der Drüsen in einem bereits fortgeschrittenen Zustand der Nierenschädigung waren.

Nach HELLSTRÖM³⁹⁵ begünstigt das Vorliegen der folgenden Faktoren eine gute Prognose:

vor der Operation:	✓ spezifisches Gewicht des Harns normal oder wenig erhöht (Konzentrationstest)
während der Operation:	Adenom ist klein
nach der Operation:	sofortige Erhöhung des spezifischen Gewichts (Konzentration und Filtration)

und eine schlechte Prognose:

vor der Operation:	generalisierte Osteitis, radiographische Nephrokalzinose, manifeste Hypertonie, erhöhter Stickstoffgehalt im Blut, stark verminderte glomeruläre Filtrations- geschwindigkeit, stark erhöhtes Serum- phosphat.
während der Operation:	Adenom ist groß
nach der Operation:	keine Erhöhung der Filtration oder Kon- zentration.

Soweit bekannt ist, rezidiert der HPT aufgrund eines Adenoms oder einer Hyperplasie der wasserhellen Zellen sehr selten. Die Behandlung des seltenen Nebenschilddrüsenkarzinoms ist dagegen enttäuschend. Metastasen kommen häufig vor, 52% der beobachteten Fälle hatten Metastasen⁴²².

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus

ist ein Stoffwechselzustand, der durch eine Übermäßige, aber nicht autonome Bildung des PTH gekennzeichnet ist und der sekundär bei einer anderen Erkrankung besteht.

Symptome

3. unter primären HPT

Diagnose und Differentialdiagnose

Eine Unterscheidung von den primären Epithelkörperchenerkrankungen ist wichtig, da die Operation die sekundäre Form nicht heilt. Dennoch ist die Unterscheidung vom primären HPT nicht leicht, da das Endergebnis ebenfalls Knochenerkrankungen und Nierenversagen sind[?]. Eine sekundäre Hyperplasie kann von primärer Hauptzellhyperplasie histologisch nicht unterschieden werden, aber die klinischen Erscheinungen setzen das Problem herab⁷⁷¹. Der Parathyreoidea-Suppressionstest nach KYLE⁴⁹⁹ schien sich bis vor kurzem zur Differentialdiagnose relativ gut zu bewähren, aber nach der Untersuchung von POTTS und Mitarb.⁶⁹⁶ wird sein Wert bezweifelt.

Biochemische Befunde:

Blutchemie: bei intestinaler Verursachung

Serumkalzium	↓	-phosphat	↓
alkalische Serumphosphatase		↑	
Harnhydroxyprolin	↑		

bei Niereninsuffizienz

Serumkalzium	↓	-phosphat	↑
--------------	---	-----------	---

Seit langem ist bekannt, daß eine Hyperplasie der Epithelkörperchen Folge einer chronischen Niereninsuffizienz sein kann^{129,315,659}. Die Assoziierung der Rachitis mit chronischer Niereninsuffizienz ist eine wissenschaftliche Tatsache⁵⁴, und es wurde z.B. von PRICE und DAVEY⁷⁰⁰ (1936) bewiesen, daß Rachitis und Hyperplasie der Nebenschilddrüsen nebeneinander bestehen können.

Der sekundäre HPT entwickelt sich bei einer chronischen Erniedrigung des Kalziumspiegels als einem ständigen Stimulus für die PTH-Sekretion. Die Hypokalzämie kann sich aus einer mangelhaften Kalziumresorption vom Darm, z.B. bei Billroth-II-Magenresektion, Dünndarmresektion, Malabsorptionssyndromen - Sprue, Morbus Whipple und bestimmten Formen des Morbus Crohn - Leberzirrhose (biliäre Form), chronischer Pankreatitis und Vitamin D-Mangel entwickeln⁹⁵.

Die Pathogenese der renalen Osteodystrophie ist komplex und impliziert als Ursachen zahlreiche Faktoren wie metabolische Azidose, Phosphatstau, Vitamin D-Resistenz und -Stoffwechselstörung, sekundärer HPT bei Hypokalzämie, Erfolgsorganreaktionsfähigkeit. Diese Faktoren erfahren dennoch jeweils eine sehr unterschiedliche Wertung⁴²⁵. Die renale metabolische Azidose von einigen Autoren als der pathogenetisch wichtigste Faktor angesehen^{152,443,755}, ist in ihrer Bedeutung für die Entstehung azotämischer Knochenerkrankungen sehr umstritten. Andere Autoren behaupten, daß die Ursache der Hypokalzämie der Nieren-

insuffizienz im Phosphatstau mit nachfolgender Senkung des Kalziums nach dem Szent-Györgyschen Gleichgewicht liegt, neuere Befunde stellen jedoch die Kalziumresorptionsstörungen^{406,534} mit der sogenannten Vitamin D-Resistenz in den Vordergrund^{836,837,838}. Die bei jeder fortschreitenden Niereninsuffizienz auftretende Azidose macht den Darm sozusagen Vitamin D-Refraktär und führt zu einer negativen Kalziumbilanz⁸³⁷. Andererseits verursacht die Azidose auch eine bessere Ionisierung des Kalziums, so daß tetanische Erscheinungen ausbleiben. Nach Untersuchungen von SCHAEFER und Mitarb.⁸²⁵ ist mit einer mangelhaften Kalziumabsorption schon ab einem Serumkreatinin von 3,0 mg% zu rechnen. Eine signifikante Einschränkung der Kalziumabsorption bei 21 niereninsuffizierten Patienten mit Serumkreatinin-Werten von 2,1 bis 5,0 mg% wurden von HESCH und Mitarb.⁴⁰⁷ gefunden. Da das Vitamin D₃ in der Leber in das biologisch wirksamere Stoffwechselprodukte 25-Hydroxycholecalciferol (25-OH-D₃) umgewandelt wird¹⁹⁵, ist die Störung der hepatischen Enzymfunktion in der Urämie für eine verminderte Bildung der aktiven Vitamin D-Metaboliten verantwortlich gemacht worden⁴⁸. Von Interesse ist die Mitteilung von FRASER und KODICEK²⁸⁷: sie entdeckten, daß ein Metabolit des 25-OH-D₃, das 1,25-(OH)₂-D₃, ausschließlich in der Niere synthetisiert wird. Möglicherweise kann die Bildung dieses Metaboliten bei der Niereninsuffizienz gehemmt sein oder nicht stattfinden. Es ist auch möglich, daß die durch Vitamin D in den Mukosazellen des Dünndarms induzierte Bildung des kalziumbindenden Proteins gestört ist⁹²⁸ und an der verminderten Kalziumaufnahme beteiligt ist. Der HPT kann auch auf einer erbten Vitamin D-Resistenz beruhen³¹.

Aufgrund von Experimenten bei gesunden ausgewachsenen Hunden, die eine stufenweise Verkleinerung der Nephronpopulation unterzogen worden waren, um den Übergang von einer normalen Nierenfunktion zu einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz hervorzu-
rufen, schlugen SLATOPOLSKY und Mitarb.⁵⁰⁷ (1971) vor, daß das die Phosphatausscheidung regulierende Kontrollsystem bei fortschreitender Niereninsuffizienz zur Pathogenese des sekundären HPT bedeutungsvoll mitwirkt. MORRIN und Mitarb.⁵⁹² (1970) behaupteten nach Experimenten bei Hunden, daß die PTH-Aktivität eine bedeutsame regulatorische Rolle zur Verminderung der Phosphatresorption bei urämischen Zuständen spielte. O'RIORDAN und Mitarb.⁶⁴⁵ (1970) untersuchten die Rolle des PTH bei der Osteodystrophie und fanden, daß es unwahrscheinlich ist, daß PTH als primäre Ursache für sie oder für ihre geographische Variabilität verantwortlich ist, obwohl es bei der Osteodystrophie mitwirkt.

Knochenerkrankungen, Verkalkung der Weichteil-Gewebe und Hyperkalzämie sind die schwersten Komplikationen bei Kranken, die durch eine Dauerhämodialyse behandelt werden^{477,673,888}.

LAMBERG und KÜHLBACK⁵⁰⁶ beobachteten 1959 als erste, daß die Gabe von Chlorothiazid eine auffallende Senkung der Ausscheidung von Kalzium im Harn auslöst. Möglicherweise beruht die Hyperkalzämie während einer Dialyse nach Applikation von Benzothiaziden auf einer Potenzierung der PTH-Wirkung auf die Knochenzellen⁴⁹⁰.

Schließlich kann sich ein sekundärer HPT im Vorlaufe der Behandlung einer Pagetschen Krankheit mit Schweine-Kalzitonin entwickeln²¹⁵.

Therapie und Prognose

Die Behandlung muß in erster Linie die Azidose bessern und versuchen, die Grundkrankheit zu beherrschen. Bei intestinaler Verursachung wird der sekundäre HPT mit Kalzium, Phosphat und Vitamin D behandelt; bei renaler Verursachung Kalzium, kein Phosphat, Aluminiumhydroxyd und Vitamin D (vorsichtig!). Alkalisalze, z.B. Natriumzitrat in Dosen von 3g täglich beheben die Azidose und verhindern die negative Kalziumbilanz.

Wie MENNING und HESCH⁴⁰⁰ ausführten, stützt sich die Indikation zur Parathyreoidektomie bei der renalen Osteopathie allein auf klinische Kriterien: therapieresistente metastatische Verkalkung sowie progressive Knochenveränderungen und Hyperkalzämie als Zeichen eines tertiären HPT (s.u.).

Der Abbau des Skelettminerals ebenso wie ein möglicher Gesamtkalziumverlust bei chronischer Niereninsuffizienz kann zu mindestens teilweise durch eine erfolgreiche Nierenverpflanzung behoben werden^{17,362,461}. Obwohl arterielle Verkalkungen sich nach der Wiederherstellung der Nierenfunktion nicht auflösen können, tritt keine weitere Entmineralisierung des Skeletts ein, subperiostale Resorptionen lösen sich auf, die Reaktionsfähigkeit auf Vitamin D wird wiederhergestellt^{40,697}.

FOURNIER und Mitarb.²⁶⁰ stellten fest:

- a) eine 6,0 bis 6,2mg Kalzium/100 ml enthaltende Dialyselösung kontrolliert während chronischer Dialyse die Nebenschilddrüsenüberfunktion wirksamer als eine Konzentration von 4,9 bis 5,5 mg/100 ml Kalzium,

- b) dies ist ein Grund für den röntgenologischen Nachweis, daß Knochenerkrankungen weniger häufig sind, wenn Dialyselösungen mit höheren Konzentrationen von Kalzium angewandt sind, und
- c) der Phosphatstau ist ein zusätzlicher Faktor, der die PTH-Ausschüttung wohl durch seinen Senkungseffekt auf die Serumkalziumkonzentration reizen kann.

JOWSEY und Mitarb.⁴⁵² (1972) wiesen außerdem darauf hin, daß die Anwendung einer Dialyse-Lösung mit einer Kalziumkonzentration von 6 bis 7,4 mg/100 ml die für die urämischen Osteodystrophie bezeichnende erhöhte Knochenresorption hemmt, ohne eine maßgebliche Hyperkalzämie oder Vermehrung der Kalzinose auszulösen, vorausgesetzt, daß keine schwere Hyperphosphatämie vorhanden ist. Außerdem wurde das Risiko einer schweren morphologischen Osteomalazie durch die Anwendung einer Fluorid-freien Dialyselösung verringert.

Es wurde nachgewiesen, daß der Überschuß von sezerniertem PTH bei Patienten mit HPT durch eine 8-stündige Kalziuminfusion nicht gebremst werden konnte, daß dagegen nach einer 2-monatigen Dauerdialyse (Lösung mit 8 mg/100 ml Kalzium) eine fast vollständige normale Ausschüttung erreicht wurde²⁹⁷. Die erfolgreiche Verwendung eines Hexakalziumhexanatriumheptazitrathydratkomplexes wurde zur Prophylaxe und Therapie der renalen Osteopathie bei chronischer Hämodialyse berichtet^{1a}.

JOHNSON und Mitarb.⁴⁴⁶ (1971) maßen die Nebenschilddrüsenfunktion durch radioimmunologische Bestimmung des PTH-Spiegels bei elf Patienten, die sich vor einer renalen Homotransplantation einer Hämodialyse unterzogen hatten. 7 Patienten besaßen erhöhte

Plasma-PTH-Konzentrationen vor der Transplantation, und bei sechs war die PTH-Ausschüttung durch eine artifiziell induzierte Hyperkalzämie vermindert. Einen Monat nach der Verpflanzung war das PTH bei 10 Fällen nicht meßbar oder hatte sich vermindert. Eine spontan auftretende, jedoch vorübergehende Hyperkalzämie kam bei 6 der 11 Fällen nach der Transplantation vor, wohl wegen des Einflusses von anderen Faktoren als das PTH. Bei allen Fällen gingen die Folgeerscheinungen des sekundären HPT zurück.

Da die Hämodialyse nicht so wirksam ist wie eine erfolgreiche Nierentransplantation, um die Veränderungen rückgängig zu machen, wurden Versuche bei den dialysierten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unternommen, um die Vitamin-D-Resistenz durch Gabe höherer Dosen des Vitamins zu überwinden^{40,311a,673} oder den Plasmaparathormonspiegel durch "subtotale" Parathyreoidektomie zu senken^{440,461,462}. JOHNS und Mitarb.⁴⁴⁷ beobachteten, daß einer subtotalen Parathyreoidektomie eine Verbesserung der HPT-Erscheinungen bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ohne Übereinstimmende Veränderungen der gemessenen extrazellulären Mineralsalze folgt. Dialyselösungen mit höherer Konzentration von Kalzium wurden mit Erfolg angewandt (s.S.138)

Nach der Behauptung von PLETKA und Mitarb.⁶⁸⁴ (1971) ist die Häufigkeit eines sekundären HPT bei der Dauerdialysebehandlung von Patienten mit chronischen Niereninsuffizienzen herabgesetzt, wenn eine erhöhte Magnesiumkonzentration im Dialysebad vorhanden ist.

Der tertiäre Hyperparathyreodismus

ist die Entwicklung eines primären im Sinne eines autonomen HPT bei Patienten mit chronischen Nieren-, Knochen- oder Stoffwechselerkrankungen, die vorher nachweisbar einen unbehandelten sekundären HPT - niedriges Serumkalzium, hohes Serumphosphat - hatten. Wegen der Entwicklung eines offenbar autonomen Adenoms in einer der hyperplastischen Drüsen erhöht sich das Serumkalzium zu hohen Werten^{429,494}.

Neuere Untersuchungen deuteten an, daß das tertiäre HPT möglicherweise nur ein transitorisches Phänomen ist, das 6 Monate bis ein Jahr dauert^{324,552,553,833}.

Der autonome tertiäre HPT muß, wie der primäre HPT, in jedem Fall operiert werden.

Beobachtet wurde diese Erkrankung bei chronischer Niereninsuffizienz, bei Malabsorption, bei Morbus Boeck und nach Nierentransplantation.

Der quartäre und quintäre Hyperparathyreodismus

Dem quartären und quintären HPT geht ätiologisch ein primärer HPT voraus, der nicht rechtzeitig beseitigt wurde und so zu einer permanenten Nierenschädigung führte, die somit keine primäre Nierenerkrankung darstellt⁴⁹⁴. Die fünf Formen des HPT sind in Tab.9 zusammengestellt.

Immobilisierungsosteoporose

DUNKHARDT und JOHSEY¹¹⁶ untersuchten den Einfluß der Nebenschilddrüsen und Schilddrüse auf die Entwicklung der Immobilisierungsosteoporose bei ausgewachsenen Hunden. Die Hunde wurden in intakte, PTX- und TPTX-Gruppen eingeteilt. Eine Osteoporose entwickelte sich nur in den Gliedern intakter Tiere. Röntgenologische und mikroradiographische Beweise einer Immobilisierungsosteoporose waren nach 3 Monaten sichtbar und blieben bis zu acht Wochen bestehen, wenn die Parameter von Knochenresorption auf einem Maximum waren. Von der achten bis zur zwölften Woche war das Resorptionsgeschehen umgekehrt: die Knochenbildung überstieg die Resorption. Die Tatsache, daß Tiere, denen eine oder beide Drüsen entfernt worden waren, keine Osteoporose entwickelten, weist darauf hin, daß die schwere Belastung der Immobilisierung - möglicher Kreislaufstillstand, Ödem und Azidose im immobilisierten Glied - kein genügend mitverantwortlicher Faktor an sich war, um Knochenresorption zu fördern. Bei den intakten Tieren im osteoporotischen Zustand fand sich ein erhöhter pCO_2 -Wert und ein erniedrigter pH-Wert, die sich vermutlich auf eine vermehrte PTH-Aktivität beziehen, im venösen Blute der immobilisierten Schienbeine. Von Interesse ist, daß die Knochenresorption bei thyreoidektomierten Tieren nicht meßbar war, selbst wenn die Knochen dann frei von einer kompensatorischen Kalzitoninantwort waren.

Die Untersuchung stellte die Notwendigkeit des Vorhandenseins von

Schild- und Nebenschilddrüsen für die Entwicklung der Immobilisierungsosteoporose klar. Wenn radioimmunologische Bestimmungen der PTH- und Kalzitonspiegel zur Verfügung gestanden hätten, wäre es von Interesse gewesen, die zirkulierenden Spiegel der beiden Hormone zu verfolgen.

Postmenopausale Osteoporose

Über Beziehungen zwischen der Menopause und einer Osteoporose wurde zuerst von ALBRIGHT und Mitarb.^{16a} (1941) berichtet. Das Auftreten von osteoporotischen Veränderungen in verschiedenen Skeletteilen binnen einiger Jahre nach der Menopause ist jetzt bekannt^{578,630}. NORDIN⁶²⁷ (1971) behauptet, daß die menopausale Osteoporose auf einer erhöhten Knochenresorption im Nüchternzustand beruht, die auf den Verlust der Schutzwirkung der Östrogene gegen die PTH-induzierten Knochenresorption zurückzuführen ist. Diese Veränderungen können durch die Applikation von Östrogenen rückgängig gemacht werden⁴³⁹.

Es wird angenommen^{116,453}, daß das PTH ein Vermittler in Knochenresorptionsprozessen bei der sogenannten Osteoporose ist. Die Befunde bei menopausalen Frauen von ROSSAID und Mitarb.⁴²⁵ sind mit dieser Hypothese vereinbar sowie mit der Beobachtung, daß die fehlenden Östrogene die Knochen anfälliger für PTH machen^{380,761,967}. MCGEOWN⁵⁵¹ berichtete, daß von 30 Fällen einer hyperparathyreoten Knochenerkrankung 23 postmenopausale Frauen waren.

GALLAGHER und NORDIN³⁰⁷ (1972) behandelten erfolgreich postmenopausale Patientinnen mit primärem HPT mit Östrogenen, um durch die Hemmung der Knochenresorption und durch die Verkleinerung der Kalziumkonzentration im Harn, Knochen- und Nierenerkrankungen zu verhüten.

Osteosklerose

KAUL und Mitarb.⁴⁵⁷ (1970) behaupten, daß PTE bei intakten Tieren eine Osteosklerose auslöst. Weder eine kompensatorische Veränderung der Kalzitoningekretion noch das Vorhandensein einer Verunreinigung im PTE ist dabei die Ursache.

Magendarmkanal-Erkrankungen

Die Kombinationen eines primären HPT mit Ulcera ventriculi oder duodeni sowie mit akuter Pankreatitis und Pankreassteinleiden sind geläufig^{166,394,765,791}.

Da ein HPT Magendarmsymptome auslöst, kann man sich bei der Einschätzung der Signifikanz, die der Koexistenz einer so üblichen Krankheit wie Magen- bzw. Darmgeschwür zugeschrieben wird, sehr leicht täuschen. Dennoch leidet oder litt eine auffallende Zahl von Patienten mit bewiesenem HPT an Ulcera ventriculi oder duodeni: KEATING⁴⁶⁵ berichtete über ein Vorkommen von 15.5% und ST GOAR^{781,782} fand eine Häufigkeit von 12 %.

Die Wirkung des PTH auf die Funktion der Magendrüsen ist trotz zahlreicher Untersuchungen und Hypothese nicht ganz geklärt^{4,21,39,209,239,452,517,650,816}, ebenso wenig der Pathomechanismus der Ulkulentstehung durch Einwirkung des PTH. LESS⁵¹⁸ nahm infolge seiner Experimente bei Shay-operierten Ratten an, daß die Magendrüsen durch PTH für ulzerogene Effekte sensibilisiert werden, und er hat die Bedeutung des Magenschleims für die Ulkulentstehung erörtert. Nach seinen Befunden waren der Ulkus-

index und die Mukopolysaccharidkomponenten im Serum bei den mit PTH vorbehandelten Shay-Ratten im Vergleich zu den Kontrollratten signifikant erhöht, die Mukopolysaccharidkomponente im Magensaft etwas erniedrigt. Magensaftmenge und Azidität waren nicht unterschiedlich.

Andere Autoren behaupten, daß PTH die Magensaftsekretion stimulieren soll⁴⁹, Kalziumablagerung in der Mukosa fördert⁴⁵, sie schuldigen die proteolytische Wirkung des PTH an⁷⁸ oder lokale vaskuläre Veränderungen²³ bzw. das Kalzium selbst als ulkusauslösenden Faktor⁶⁵; schließlich stimuliert auch die Hyperkalzämie die Salzsäuresekretion der Magen und Duodenalschleimhaut^{20, 51, 200}. LOZANO-TONKIN und Mitarb.⁵⁴ sind der Meinung, daß der Mechanismus deswegen wahrscheinlich nicht eine direkte Folge der erhöhten PTH-Produktion sein kann, da sie bei Patienten mit sekundärem HPT renaler oder intestinaler Genese bislang in deren Vorgeschichten nicht gehäuft Ulzera gefunden haben, obwohl oft erhebliche Hyperplasien der Nebenschilddrüsen mit schweren Skelettveränderungen gesehen wurden. Dies spricht also eher dafür, daß die Hyperkalzämie pathogenetisch eine Rolle für die Ulkusgenese spielt.

Die Assoziierung der Pankreatitis (Tab.11) mit dem HPT ist eine bekannte Tatsache. Eine Umfrage, die in Deutschland, Schweden und in der Schweiz durchgeführt wurde, die sich auf die Häufigkeit der Pankreatitis bei einem primären HPT bezog, zeigte, daß in dem gesamten Krankengut eine Pankreatitisfrequenz

von 6,2 % bestand (unter 370 Fällen von HPT fand sich 15-mal eine akute und 6-mal eine chronische Pankreatitis¹³¹). Trotzdem bleibt die Grundlage für diese Beziehung noch ein Rätsel. Eine Hypothese befaßt sich damit, daß ein Kalziummangel zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz und einer nachfolgenden mangelhaften Absorption von Fetten und fettlöslichem Vitamin D führt, die in eine Nebenschilddrüsenüberfunktion übergeht, möglicherweise in Gestalt einer Hyperplasie - oder Autonom-Adenombildung oder beider²¹⁴. PALOYAN und Mitarb.⁶⁵⁷ schlugen vor, daß eine dauernde Erhöhung des zirkulierenden Glukagons bei mehreren Fällen von chronischer Pankreatitis einen reaktiven HPT ausgelöst haben könnte, der sekundär zur hypokalzämischen Wirkung des Glukagons bestünde^{656,658}. Die chronische Stimulierung der Nebenschilddrüsen mag eine Hyperplasie und sogar Adenombildung bei einigen dieser Patienten erzeugen. AVIOLI und Mitarb.⁴⁷ wiesen darauf hin, daß eine Hypokalzämie bei Hunden mit intakten Schilddrüsen durch Glukagon ausgelöst werden könnte, aber nicht bei TX-Tieren. Da sie auch bewiesen, daß eine in situ Perfusion der Schilddrüse mit Glukagon eine rapide Senkung des Kalziumspiegels und die Freisetzung biologisch aktiver Stoffe im thyreoidalen venösen Abstrom verursachte, die eine Hypokalzämie bei intakten Ratten induzierte, wurde behauptet, daß die Glukagon-induzierte Hypokalzämie bei Hunden auf der Freisetzung einer Thyrokalzitonin-ähnlichen Substanz und einer folgenden Hemmung der Knochenresorption beruht. STERN und BELL⁸⁴⁸ fanden bei der Untersuchung von⁴⁵ Ca-markierten embryonalen Rattenknochen in der Gewebekultur, daß das Glukagon die entweder durch PTH oder DBcAMP induzierte Knochenresorption direkt hemmt; dies zeigt, daß Glukagon

auch eine Wirkung unabhängig von der Thyrokalzitoninstimulierung besitzt. Andererseits könnte PTH für sich eine Hyperplasie der Langerhanschen Inseln induzieren^{166,657}. HOAR und GORLIN⁴¹⁷ schlossen, daß die Diagnose einer Pankreatitis den Verdacht auf einen HPT lenken kann. Von Interesse ist die Beobachtung, daß die akute Pankreatitis oft von einer auffallenden Senkung der Serumkalziumkonzentration begleitet ist^{71,224,530} - vermutlich aufgrund einer gesteigerten Glukagonausschüttung.

Hypertonie

Eine Hypertonie kommt beim HPT gehäuft vor^{392,393}. Die Häufigkeit eines primären HPT bei Patienten mit Hypertonie ist etwa 1 zu 100; dieser Wert liegt bedeutend höher als bei der allgemeinen Bevölkerung⁷⁶⁹. RIPA und Mitarb.⁷⁶³ behaupten, daß PTH in die Pathogenese der Hypertonie beim HPT eingeschaltet sein kann. Sie beobachteten, daß sich bei Ratten, die täglich mit 2 Collip-E PTH 15 Tage lang gespritzt wurden, der Angiotensinspiegel im Plasma um 10 % senkte, der Plasmaharnstoffspiegel um 35% und der Nierenreninspiegel um 34% erhöhte, wenn sie mit den unbehandelten Kontrollen verglichen wurden. Die Hypertonie hat wahrscheinlich einen renalen Ursprung³⁹⁶.

Ektopisches Parathormon - Pseudohyperparathyreodismus

Der PsHPT⁵⁰⁴ ist eine Krankheit, bei der nicht die Nebenschilddrüsen, sondern andere Tumore eine PTH-ähnliche Substanz sezernieren. Die Kranken zeigen Hyperkalzämie und Hypophosphatämie

ohne Skelettmetastasen. Am häufigsten sind die primären Tumore Hypernephrome oder bronchiogene Karzinome. RIGGS und Mitarb.⁷⁶⁰ behaupten, daß sich die primäre Struktur des von Krebszellen sezernierten ektopischen Hormons von jener des von den Nebenschilddrüsen sezernierten Hormons unterscheiden kann. Die Hypothese, daß das ektopische Hormon ein Vorläufer oder eine Zwischenform des normal sezernierten Hormons ist, wurde von diesen Autoren begünstigt.

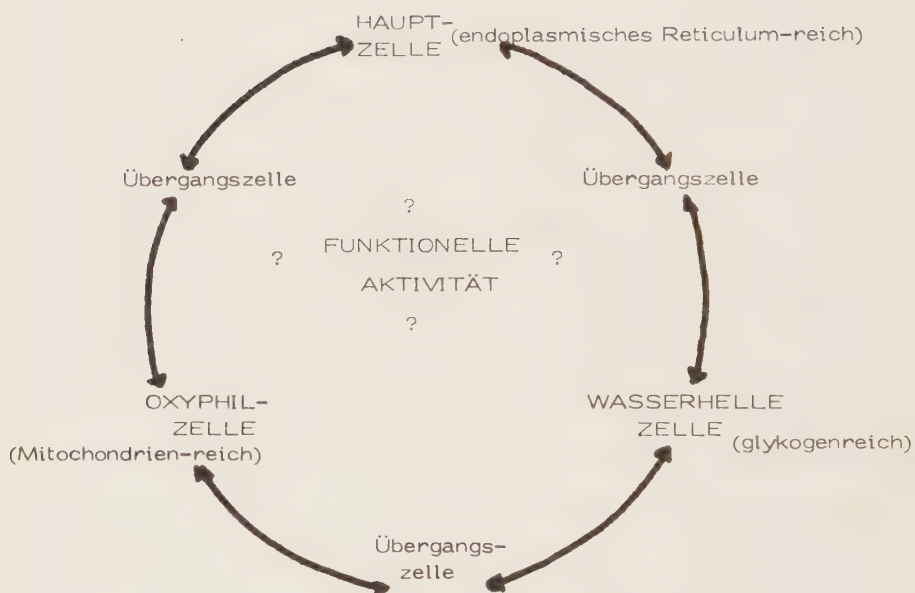


Abb. 1

Beziehungen zwischen den drei Arten
von PTH-parenchymalen Zellen
 (nach STRAUSS u. PALOYAN⁸⁵⁴)

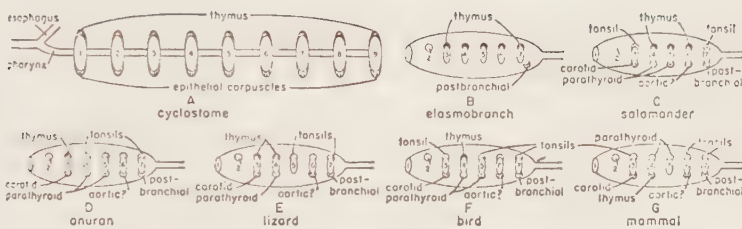
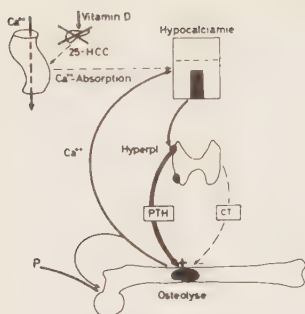


FIG. 11.26 Source of the glandular derivatives of the pouch walls in various vertebrates.

Abb. 2

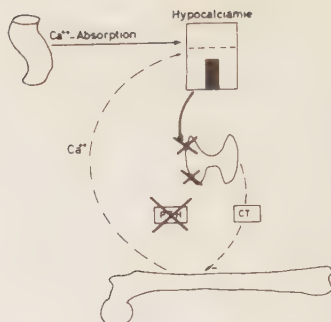
Ursprung der Drüsen-Derivaten der Schlundtaschen
bei verschiedenen Wirbeltieren.

(nach Smith⁸¹¹ 1960)



HYPOKALZÄMIE BEI CALCIUM-ABSORPTIONSSTÖRUNGEN

	Malabsorptionsyndrom	Nierenineffizienz
<u>Ätiologie, Pathogenese:</u>	Sprue/Cöliakie, Pankreasineffizienz, Anazidität, Laktoseintoleranz etc. → Beschleunigte Darmpassage → Verminderte Calcium-Absorption → Verminderte Vitamin D-Absorption (= Sekundärer Hyperparathyreoidismus)	Vitamin D-Resistenz durch ungenügende 25-HCC-Bildung → Verminderte Calcium-Absorption (gestörte Mineralisation) Erhöhte P-Retention (= Sekundärer Hyperparathyreoidismus)
<u>Diagnostik:</u>	Magen/Darmpfunktionsstörungen Serum: Ca ↓, P ↑ Urin: Ca ↓, P ↑ → Hydroxyprolin ↑	Nierenfunktion abklären Serum: Ca ↓ → P ↑ Urin: durch Niereninsuff. wechselnde Befunde vorliegen des Skeletts Knochenbiopsie
<u>Therapie:</u>	Behandlung der Grunderkrankheit Sympt.: Calcium Vitamin D	Behandlung der Grunderkrankheit Substituta 1,25-(OH) ₂ -Parathyroidhormone Hohe Dosen Vitamin D

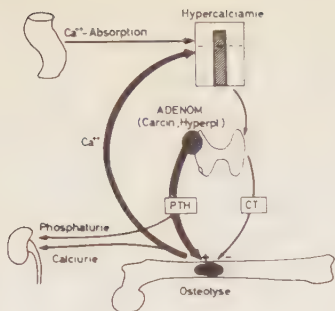


HYPOKALZÄMIE BEI HYPERPARATHYREOIDISMUS

<u>Ätiologie, Pathogenese:</u>	Entfernung/Zerstörung (Anlagestörung) der Epithelkörperchen → Osteolyse verändert (= Calcium-Absorption vermindert)
<u>Diagnostik:</u>	Serum: Ca ↑, P ↓ Urin: Ca ↑, P ↓, Hydroxyprolin ↑ Neuromuskuläre Erregbarkeit ↓ Ellsworth-Howard-Test: Phosphaturie überschießend ADH-Test: Verzögerte Reaktion (Gewe: Kararekt, Basalganglienverkalkung)
<u>Therapie:</u>	Vitamin D ₃ AT 10 (Ammonium chloratum)

Abb. 3

Ursachen der Hypokalzämie (nach ZIEGLER)

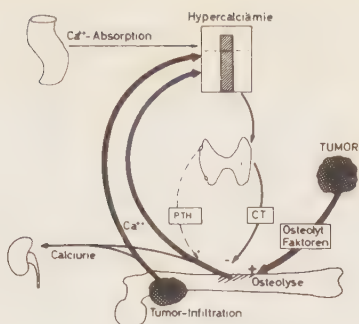


HYPERCALCÄMIE BEI PRIMÄREM HYPERPARATHYREOIDISMUS

Ätiologie: Epithelkörperchen-Adenome (-Carcinom -Hyperplasie)
Pathogenese: Autonome Parathormon-Hypersekretion
 Steigerung der Osteolyse
 Steigerung der Ca-Absorption

Diagnostik: Serum: $Ca \uparrow$, $P \downarrow$, $ASP \uparrow$
 Urin: $Ca \uparrow$, $P \downarrow$, Hydroxyprolin $\uparrow$
 Parathyreoidea-suppression (-), Cortison-Test (-)
 Röntgen: Kienan, Zahnaufzehen, Hände, lange Föhrenmaochen $\rightarrow$ ges. Skelet
 Knochenbiopsie

Therapie: Operative Entfernung des PTH-sekretierenden Tumors
 reaktuelle Tr. Phosphatinfusion (bei Krisen)
 sulfatinfusion
 alclonin

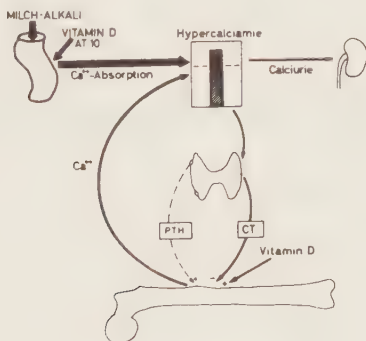


HYPERCALCÄMIE BEI MALIGNEN ERKRANKUNGEN

Ätiologie: Infiltratives Wachstum von Metastasen, von Plasmocytomen
Pathogenese: Sekretion osteolytischer Faktoren
 Parathormonähnliche Wirkstoffe
 Osteolytische Störstoffe
 $\rightarrow$ Ca-Freisetzung
 $\rightarrow$ Steigerung der Osteolyse
 $\rightarrow$ Ca-Freisetzung

Diagnostik: Serum: $BGG \uparrow$, $Ca \uparrow$, $P \downarrow$, ASP und $SSP \uparrow$
 Urin: $Ca \uparrow$, $P \downarrow$, Hydroxyprolin $\uparrow$, Bence Jones bei Plasmocyt +
 Cortison-Test +
 Röntgen: xB, Schädel, Becken $\rightarrow$ ges. Skelet

Therapie: Behandlung der Grunderkrankung
 Symp.: sulfatinfusionen



EXOGEN INDUZIERTE HYPERCALCÄMIE

Ätiologie: Intoxikation mit Vitamin D, mit AT 10
Pathogenese: Exzessive Zufuhr von Milch und Alkali
 $\rightarrow$ Vermehrte Calcium-Absorption
 $\rightarrow$ Vermehrte Calcium-Absorption
 $\rightarrow$ gesteigerte Osteolyse

Diagnostik: Anamnese
 Serum: $Ca \uparrow$, $P \downarrow$, $ASP \uparrow$
 Urin: $Ca \uparrow$, $P \downarrow$, Hydroxyprolin $\uparrow$
 Cortison-Test +
 Röntgen: Kienan

Therapie: Beendigung der Zufuhr
 Sulfatinfusionen (Phosphat-)
 Calcitonin

Aminosäure	Rinder-			Schweine-		Human-PTH
	Potts ²	I ⁵	II ⁵	Littledike ³	Woodhead ⁴	
Alanin	6	7	7	7	6	8
Glycin	4	4	4	6	5	5
Leucin	7	8	8	10	10	9
Isoleucin	3	3	3	3	3	2
Serin	7	8	8	6	8	7
Threonin	0	0	1	2	0	3
Valin	8	8	7	7	9	6
Asparter Säure ⁶	10	9	9	8	8	9
Glutaminsäure ⁷	12	11	11	11	11	10
Arginin	5	5	5	5	5	5
Lysin	9	9	9	9	9	9
Histidin	3	4	4	4	5	4
Tryptophan	1	1	1	1	1	- ⁸
Prolin	3	2	2	3	2	3
Tyrosin	1	1	1	1	0	1
Phenylalanin	2	2	2	2	1	2
Cystein	0	0	0	0	0	0
Methionin	2	2	2	1	1	2
Gesamt	84	84	84	86	84	85
M.G.	9476	-	-	9622	9423	-

Tab.1 Aminosäurezusammensetzung von Rinder-, Schweine- und Human PTH.

1. nach O'RIORDAN, POTTS u. AURBACH 1971⁶⁴⁶
2. nach POTTS, KEUTMANN u. Mitarb. 1968⁶⁹⁴
3. nach LITLEDIKE u. HAWKER 1967⁵³³
4. nach WOODHEAD, O'RIORDAN u. Mitarb. 1971⁹⁵⁶
5. nach KEUTMANN u. Mitarb. 1971⁴⁷³
6. drei der Asparter Säure befinden sich als Aparagin in BPTH und PPTH
7. fünf der Glutaminsäuren befinden sich als Glutamin in BPTH und PPTH
8. nicht bestimmt

Tab. 2 Die Aminosäuresequenz von Rinder- und Schweine PTH

[illegible]

— 15 — 17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-123-124-125-126-127-128-129-130-131-132-133-134-135-136-137-138-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150-151-152-153-154-155-156-157-158-159-160-161-162-163-164-165-166-167-168-169-170-171-172-173-174-175-176-177-178-179-180-181-182-183-184-185-186-187-188-189-190-191-192-193-194-195-196-197-198-199-200-201-202-203-204-205-206-207-208-209-210-211-212-213-214-215-216-217-218-219-220-221-222-223-224-225-226-227-228-229-230-231-232-233-234-235-236-237-238-239-240-241-242-243-244-245-246-247-248-249-250-251-252-253-254-255-256-257-258-259-260-261-262-263-264-265-266-267-268-269-270-271-272-273-274-275-276-277-278-279-280-281-282-283-284-285-286-287-288-289-290-291-292-293-294-295-296-297-298-299-300-301-302-303-304-305-306-307-308-309-310-311-312-313-314-315-316-317-318-319-320-321-322-323-324-325-326-327-328-329-330-331-332-333-334-335-336-337-338-339-340-341-342-343-344-345-346-347-348-349-350-351-352-353-354-355-356-357-358-359-360-361-362-363-364-365-366-367-368-369-370-371-372-373-374-375-376-377-378-379-380-381-382-383-384-385-386-387-388-389-390-391-392-393-394-395-396-397-398-399-400-401-402-403-404-405-406-407-408-409-410-411-412-413-414-415-416-417-418-419-420-421-422-423-424-425-426-427-428-429-430-431-432-433-434-435-436-437-438-439-440-441-442-443-444-445-446-447-448-449-450-451-452-453-454-455-456-457-458-459-460-461-462-463-464-465-466-467-468-469-470-471-472-473-474-475-476-477-478-479-480-481-482-483-484-485-486-487-488-489-490-491-492-493-494-495-496-497-498-499-500-501-502-503-504-505-506-507-508-509-510-511-512-513-514-515-516-517-518-519-520-521-522-523-524-525-526-527-528-529-530-531-532-533-534-535-536-537-538-539-540-541-542-543-544-545-546-547-548-549-550-551-552-553-554-555-556-557-558-559-560-561-562-563-564-565-566-567-568-569-570-571-572-573-574-575-576-577-578-579-580-581-582-583-584-585-586-587-588-589-590-591-592-593-594-595-596-597-598-599-600-601-602-603-604-605-606-607-608-609-610-611-612-613-614-615-616-617-618-619-620-621-622-623-624-625-626-627-628-629-630-631-632-633-634-635-636-637-638-639-640-641-642-643-644-645-646-647-648-649-650-651-652-653-654-655-656-657-658-659-660-661-662-663-664-665-666-667-668-669-670-671-672-673-674-675-676-677-678-679-680-681-682-683-684-685-686-687-688-689-690-691-692-693-694-695-696-697-698-699-700-701-702-703-704-705-706-707-708-709-710-711-712-713-714-715-716-717-718-719-720-721-722-723-724-725-726-727-728-729-730-731-732-733-734-735-736-737-738-739-740-741-742-743-744-745-746-747-748-749-750-751-752-753-754-755-756-757-758-759-760-761-762-763-764-765-766-767-768-769-770-771-772-773-774-775-776-777-778-779-780-781-782-783-784-785-786-787-788-789-790-791-792-793-794-795-796-797-798-799-800-801-802-803-804-805-806-807-808-809-810-811-812-813-814-815-816-817-818-819-820-821-822-823-824-825-826-827-828-829-830-831-832-833-834-835-836-837-838-839-840-841-842-843-844-845-846-847-848-849-850-851-852-853-854-855-856-857-858-859-860-861-862-863-864-865-866-867-868-869-870-871-872-873-874-875-876-877-878-879-880-881-882-883-884-885-886-887-888-889-890-891-892-893-894-895-896-897-898-899-900-901-902-903-904-905-906-907-908-909-910-911-912-913-914-915-916-917-918-919-920-921-922-923-924-925-926-927-928-929-930-931-932-933-934-935-936-937-938-939-940-941-942-943-944-945-946-947-948-949-950-951-952-953-954-955-956-957-958-959-960-961-962-963-964-965-966-967-968-969-970-971-972-973-974-975-976-977-978-979-980-981-982-983-984-985-986-987-988-989-990-991-992-993-994-995-996-997-998-999-1000-1001-1002-1003-1004-1005-1006-1007-1008-1009-1010-1011-1012-1013-1014-1015-1016-1017-1018-1019-1020-1021-1022-1023-1024-1025-1026-1027-1028-1029-1030-1031-1032-1033-1034-1035-1036-1037-1038-1039-1040-1041-1042-1043-1044-1045-1046-1047

A-SER-ILE-ALA-TYR-ARG-ASP-GLY-SER-SER-GLN-ARG-PRO-ARG-LY

$$-7.6H+LY: -3.1-4.5-5.0-7.0-11.0-12.0-17.0$$

RINDER-PTH-I

SCHWEINE-PTH

- A. Hormonal deficiency or hypoparathyroidism
 1. Hypoparathyroidism from absence or damage of parathyroid glands (primary hypoparathyroidism)
 - a. Following therapy of thyroid disease
 1. Post-thyroidectomy, permanent or transient
 2. Post-radioiodine, permanent or transient (33)
 - b. Cause unknown or idiopathic hypoparathyroidism
 1. Early onset
 - a. Sex linked
 - b. Non-sex linked with congenital aplasia of 3rd and 4th pharyngeal pouches [DiGeorge syndrome (34)]
 2. Late onset
 - a. Familial
 1. With Addison's disease and/or moniliasis [IIAM syndrome (35)]
 2. Without Addison's disease and/or moniliasis
 - b. Sporadic
 1. With Addison's disease and/or moniliasis
 2. Without Addison's disease and/or moniliasis
 3. With pernicious anemia (5)
 2. Hypoparathyroidism from suppression of parathyroid activity by hypercalcemia (secondary hypoparathyroidism)
 - a. Post-resection of parathyroid adenoma (7)
 - b. Neonatal from maternal hyperparathyroidism (8)
 - c. Physiologic from hypercalcemia of non-parathyroid origin (9)
- B. Hormonal unresponsiveness due to partial or total lack of parathyroid hormone-sensitive adenyl cyclase in renal tissue (pseudohypoparathyroidism)
 1. Familial
 - a. With brachydactyly and/or subcutaneous bone formation
 - b. Without brachydactyly or subcutaneous bone formation
 2. Sporadic
 - a. With brachydactyly and/or subcutaneous bone formation
 - b. Without brachydactyly or subcutaneous bone formation
 - c. With osteitis fibrosa cystica [pseudohypohyperparathyroidism (13)]
 3. Related conditions
 - a. Idiopathic brachydactyly, sporadic or familial (pseudopseudohypoparathyroidism)
 - b. Osteoma cutis (36)
 - c. Basal cell nevus syndrome (16)
 - (d. Steatorrhea?—see text)
- C. Hormonal excess or hyperparathyroidism
 1. Hyperparathyroidism from tumor of parathyroid glands (primary hyperparathyroidism)
 - a. Benign chief cell adenoma, single or multiple
 1. Sporadic
 2. Familial (21)
 3. With tumors of the pituitary and pancreas [multiple endocrine neoplasia, Type 1 (22, 23)]
 4. With medullary carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma [multiple endocrine neoplasia Type 2 (22, 24)]
 5. Due to chronic hypocalcemia [tertiary hyperparathyroidism (25, 27)]
 - b. Functioning parathyroid carcinoma
 - c. Functioning benign cyst (37)
 - d. Functioning lipoadenoma (38)
 2. Hyperparathyroidism from hyperplasia of parathyroid glands
 - a. Chief cell hyperplasia
 1. Neonatal, sporadic or familial (28)
 2. Adult [Cope syndrome (29)]
 - b. Wasserhelle cell hyperplasia
 3. Hyperparathyroidism from chronic stimulation of parathyroids by hypocalcemia (secondary hyperparathyroidism)
 - a. Intrauterine from maternal hypoparathyroidism (31)
 - b. Chronic azotemia with or without renal osteodystrophy
 - c. Steatorrhea with or without osteomalacia
 - (d. Hormonal unresponsiveness—see text)
 4. Hyperparathyroidism from anomalous secretion of parathyroid hormone by a non-endocrine tumor [pseudohyperparathyroidism (32)]
 - a. Renal cell carcinoma
 - b. Oat cell carcinoma of lung
 - c. Other malignancies (specify)
- D. Nonfunctioning tumors of the parathyroid glands
 1. Carcinoma
 2. Benign cyst
 3. Lipoadenoma

Parästhesie	Bronchiospasmus
Krämpfe	gestörte Lautbildung
Gliederschmerzen	Pylorus- oder Darmverschluß
muskuläre Steifheit	Rhythmusstörungen
Karpopedal-Spasmen	Herzirregularitäten
generalisierte Zuckungen	Raynaudsches Phänomen
Laryngo-Spasmus	muskuläre Lähmung
gestörter Schluckakt	

Tab. 4

Erscheinungen der Tetanie

(nach De MOWBRAY 1952¹⁹⁷)

Symptome	Fälleanzahl	%
Tetanie	40	70
Epilepsie oder generalisierte Spasmen	24	42
Laryngo-Spasmus	5	9
ektodermale Schädigung	6	11
Sehstörungen durch Katarakt	6	11

Tab. 5 Symptomverteilung bei 57 Fällen des
idiopathischen Hypoparathyreoidismus

(nach De MOWBRAY 1952¹⁹⁷)

Tetanieform	Urin- kalzium	Alkali- reserve	Serum- chlorid	alkalische Phosphatase
<u>Hypokalzämie</u>				
a) Phosphat vermindert				
Osteomalazie, Rachitis	0	N -	N -	H ↑
Osteodystrophie fibr.postoperativ	0	N	N	H ↑
b) Phosphat erhöht				
Hypoparathyreoidismus	0	N	N	N
<u>Alkalose</u>				
a) Kalzium u. Phosphat normal				
Hyperventilation N	N	↓	N - ↑	N
Erbrechen (heftig, lang)	N - ↑	↑	↓	N
Alkalizufuhr	N	↑	N	N
primärer Hyperaldosteronismus	N	↑	N - ↓	N

Tab.6 Biochemische Befunde bei Tetanie

1. Nebenschilddrüseninsuffizienz (HoPT)
2. Nichtansprechen der Tubuli auf PTH (PsHoPT)
3. verminderte Kalziumaufnahme in der Nahrung (calciumarme Ernährung)
4. vermehrter Kalziumverlust durch den:
 - a) Darm - Vitamin D-Mangel, Sprue, Diarrhoen
= verminderte Resorption
 - b) Urin - idiopathische Hyperkalziurie) Tetaniesymptome
renale, tubuläre Azidose) selten
5. vermehrter Kalziumeinbau im Knochen infolge massiver Vitamine D-Wirkung (Heilungsphase der Rachitis und Osteomalazie)
6. bei glomerulärer Insuffizienz
7. bei Pankreatitis (Mechanismus nicht geklärt)
8. nach großen Bluttransfusionen (Oxalat- bzw. Zitratbindung des Kalziums)

Tab. 7

Die verschiedenen Möglichkeiten, die zu einer Hypokalzämie führen können

KALZIUM

in allen Fällen erniedrigt

PHOSPHAT

erniedrigt:

vermehrter Kalziumverlust (Darm und Harn)

erhöht:

PTH-Mangel, Niereninsuffizienz

pH-Wert

normal:

vermehrter Verlust durch Darm, essentielle Hyperkalziurie

erniedrigt:

renale, tubuläre Azidose, Niereninsuffizienz

Tab. 8

Für die Unterscheidung der hypokalzämischen Krankheitsbilder sind die Bestimmungen des Kalziums, Phosphats und pH-Wertes im Serum hinweisend

Art der Überfunktion:

AUTONOM

(Adenom, Karzinom
selten Hyperplasie)

REAKTIV

AUTONOM

Adenom, selten
Hyperplasie,
Karzinom?

1. PRIMÄRER HPT



Niereninsuffizienz
(sekundär)



4. QUARTÄRER HPT



5. QUINTÄRER HPT

Niereninsuffizienz
(primär)



2. SEKUNDÄRER HPT



3. TERTIÄRER HPT



Malabsorption

Tab. 9

Schema der Hyperparathyreoidismus
(nach ZIEGLER 1971⁹⁷⁰)

INTESTINALE ZEICHEN

(15 bis 20-% der Patienten)

Appetitlosigkeit, Abmagerung, Nausea, Brechen, Obstipation,
Bauchschmerzen.

RENALE ZEICHEN

(66 bis 75-% aller Patienten)

Polyurie/Polydipsie, Hyposthenie, Dehydration, Niereninsuffizienz,
Urolithiasis.

PSYCHISCHE ZEICHEN

Apathie, Depression, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Lethargie, Koma.

Tab. 10

Symptomenkomplex der Hyperkalzämie
(nach GANZONI und SIEGENTHALER 1964³⁰⁹)

Tab.11: Häufigkeit der Symptome beim primären HPT

		Urolithiasis	Gastritis Ulcus pept.	Pankreatitis	Verstopfung	Müdigkeit	muskuläre Schwäche	Geisteskrank- heitszeichen	Skelett-Gele- Schmerzen	Osteoporose	lokale Skele- Veränderungen	Hypertonie	Zahl von Patienten	Jahre
McGeown 1959	546	90,6	1,9										53	
Cope 1960	165	57,0	8,0	2,6		2,0		1,0	27,0			1,0	230	29
Keating 1961	465	82,0	15,5	0,3					14,2				380	33
Steinbach 1961	840								28,0					
Gordon 1962	332	73,0	6,8	0,98					2,0		19,2	28,9	104	7
Hellstrom 1962	397	88,0												
Hellstrom 1962	394		28,6;4,6									58-		
Coffey 1965	153	65,0	16,0	10,0					23,0				48	7
Adams 1963	3	56,0	19,3										57	
Haas 1966	349	70,0	10,0						10,0					
Levinson 1966	524	57,0	2,0					2,0	8,0				58	
Beyer 1967	81	65,0							10,0					
Wernly 1967	939	75,0	15,0	2,5				60,0	15,0					
Mathiesen 1967	573	81,0												
Vendt 1968	965	76,0	4,0	4,0					15,0				55	11
Frank 1968	284	85,0											60	
Borowy 1969	101	72,0	0	0	21,0	46,0			36,0				28	
Thoren 1969	882	59,0	31,9	5,9	12,9	36,2	27,0	12,9	8,3	2,4	10,6		85	10
Purnell 1971	704	51,0	9,0	2,0							24,0		171	2 1/2
Müssiggang 1966	603	70,0	6,0						17,0					
Haas 1963	348	69,0	20,7	6,9									29	

Symptom	Häufigkeit	Autoren
<u>Nierensymptome</u> (Nephrolithiasis, Nephrocalcinose <u>röntgenologische Knochenveränderungen</u> I geringe Entmineralisierung II etwas stärkere Entmineral. (Osteoporose) III klassische Ositis fibr. general. cyst. IV schwere Ost. fibr. gen. cyst. mit Komplikationen <u>knochenbiologische Veränderungen</u> <u>Ulcus</u> <u>Pankreatitis</u>	60 - 77 % 13 % 7 % 9 % 3 % 90 % 28 % 6 - 7 %	BLACK ⁸⁶ , COPE ¹⁶⁵ , KEATING ⁴⁶⁵ HAAS ³⁴⁹ LOZANO-TONKIN ⁵⁴⁰ GORDON ³³² HELLSTROM ³⁹⁷ MIXTER ⁵⁹⁰ , CREUTZFELD ¹⁸¹

Tab. 12

Die Symptommhäufigkeit bei primären HPT

(nach ZIEGLER⁹⁷⁰)

1. konstante Serumkalziumerhöhung
mehr als 10 mg% bzw. 5,0 mval
2. vermehrte Kalziumausscheidung
mehr als 250 mg/die
3. vermehrte Phosphorausscheidung
mehr als 3,0 mg/die
4. erniedrigter Serumphosphatspiegel
weniger als 2,5-mg%
5. herabgesetzte Nierenkonzentration
weniger als 1018
6. Erhöhung der alkalischen Phosphatase
7. Röntgenuntersuchungen des Skeletts
8. Cortison-Test
9. Funktionstest der Epithelkörperchen:
 - a) Hyperkalzämietest
 - b) Parathyreoidea-Suppressionstest
 - c) Bestimmung der Rückresorption

Tab. 13

Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus

(nach MÜSSIGANG 1966)

KRANKHEIT

	Serum-Ca	Serum-P	Harn-Ca	Harn-P	Alkal. Serum-phosphatase	NK ¹	NI ²	Bemerkungen
primärer HPT	N - ↑	N - ↓	↑	↓	↑	+	+	Kalziumbestimmungen bei Hunger
Osteoporose	N	N	N - ↑	N - ↑	N	-	-	
Rachitis,	N - ↓	↓	N -	↓	↑	-	-	kommt nie zu echten Spontanfrakturen
Osteomalazie	N	N	↑	↓	N	+	(+)	erniedrigter Zitratspiegel, Osteomalazie u. Nephrolithiasis führende Symptome
Morbus Paget	N	N	N - ↑	N	↑	-	-	Corticalis verdickt, Erhöhung des Serumzitratspiegels
Myelom	N(?)	N	N -	N	N	(-)	(+)	Serumproteine (?)
Milchalkali-Syndrom	N - ↑	↑	N - ↓	N - ↓	N	(+)	(+)	
Immobilisierung	↑	N - ↑	↑	↑	N	-	-	
Malignome	N - ↑	N	↑	N	N	-	-	
Essentielle Hyperkalziurie	N	N	↑	N	N	+	(+)	nur bei Männern
Morbus Boeck	↑	N - ↑	↑	N	N	+	-	Nephrokalzinose - führt zu epitheloidzelligen Granulomen
Vitamin D-Vergiftung	↑	↑	↑	↑	N	+	+	Erhöhung des Zitratspiegels

Tab. 14

Differentialdiagnose der Hyperkalzämie

(1 NK = Nephrolithiasis/Nephrokalzinose

2 NI = Niereninsuffizienz)

OSTEOLYTISCHE VORGÄNGE	HYPERABSORPTION von	UNKLARE GENESE
disseminierte osteoklastische Skelettmetastasierung primärer und tertiärer HPT Karzinome mit PTH-ähnlicher Aktivität ohne Skelettmetastasierung thyreotoxische Osteopathie Systemerkrank. multiples Myelom Leukämien Hodgkinsche Krankheit Morbus Paget Immobilisation Osteoporose (bei Immobil.) (besonders in der Kindheit bei sarkomatösen Erkrankungen) Vitamin A-Überdosis	Kalzium im Darm Milch-Alkali-Syndrom Vitamin D-Vergiftung Sarkoidose	Nebenniereninsuffizienz (Ausfall von Corticoide als PTH-antagoniste) Myxödem idiopathische Hyperkalzämie bei Säuglingen (Überempfindlichkeit Vitamin D?) Laborfehler

Tab. 15:

Ursachen der Hyperkalzämie

	Zelltyp	Zelltyp	Hyperplasie						
Strauss u. Paloven 1969 ⁸⁵⁴	9,0	10,0	24,0		46,0	7,0	4,0	56	15
Cope 1960 ¹⁶⁵	6,5	6,0			79,5	4,0	4,0	230	29
Black 1958 ⁸⁶					80,0	10,4	1-2	270	26
Black 1961 ⁸⁷	4,9				89,1	5,5	0,5	385	
Reiss u. Canterbury 1969 ⁷⁵³		30,0						10	
Lloyd 1968 ⁵³⁵		13,8			84,0	1,15	3,6	138	15
Roth 1962 ⁷⁷⁰	4,8	6,3			80,5	16,0	4,4	394	
Black u. Utley 1968 ⁸⁸		51,5			41,0			39	
Cameron 1966 ¹¹⁹		3 - 6			80-85				
Müssigang 1966 ⁶⁰³		17,0			80,0	2,0	1,0		
Thoren u. Werner 1969 ⁸⁸²		0,97			73,0	1,29		78	10
Gordon 1962 ³³²	2,88	1,92			86,5	5,75		104	7
McGeown 1959 ⁵⁴⁶	22,6	7,5			58,3	11,3		53	
Borowy 1969 ¹⁰¹		7,0			72,0	14,0	0	28	
Haas 1965 ³⁵⁰					75,9	13,8		29	
Barnes u. Cope 1961 ⁵⁵							4,0	250	
Steinbach 1961 ⁸⁴⁰		8,0			80,0	11,0	1,0	95	
Coffey 1965 ¹⁵³		10,0			69,0			48	7
Payne u. Fitchett 1965 ⁶⁶⁹		10,0			79,0	7,0	3,0		
Seifert 1967 ⁷⁹¹		12,0			84,0		4,0		
Purnell 1971 ⁷⁰⁴	1,6	4,1	5,9		83,0	4,5	1,6	171	2 1/2

Tab. 1 6

% Häufigkeit der HPT-Arten

<u>AUTOREN</u>	<u>JAHR</u>	<u>PROZENTSATZ</u>
BARTELHEIMER ⁶⁰	1954	5
UEHLINGER ⁹⁰¹	1964	5
FRICK ²⁹¹	1966	3 - 5
HAAS ³⁴⁹	1966	1 - 10
MÜSSIGANG ⁶⁰³	1966	1
WERNLY ⁹³⁹	1967	5
JESSERER ⁴⁴³	1968	3

Tab. 17 Prozentuale Häufigkeit unausgewählter Nephro-
lithiasisfälle, die auf einem primären HPT
beruhen

B EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A ÜBER DIE RADIOIMMUNOLOGISCHE BESTIMMUNG VON
PARATHORMON: METHODISCHE UNTERSUCHUNG

EXTRAKTION UND ISOLIERUNG VON PARATHORMON

Nach dem unter Schritt 1 auf Seite 72 beschriebenen allgemeinen Extrahierungsplan wurden die unaufgetauten, tiefgefrorenen Rindernebenschilddrüsen in einem Cutter (30 rpm) für vier Minuten erst zerkleinert, dann entfettet und entwässert. Zur Entfettung und zur Dehydrierung der Drüsen wurde die Aurbachsche Methode³⁹ folgendermaßen modifiziert angewandt: Zu 10 kg Drüsenausgangsmaterial (gefrorenes Gewicht; von der Firma Collect-Organes, Paris) wurde 25 Liter Aceton, das bereits um -20°C vorgekühlt worden war, zugesetzt und 15 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt; danach folgte die Auspressung. Ein Gemisch von 25 Liter Aceton und 25 Liter Chloroform wurde dann zugesetzt, fünf Minuten gerührt und bei 4°C über Nacht stehengelassen. Nach Auspressung des Drüsen-Lösungsmittelgemisches wurden am nächsten Tag die Drüsen nochmals in der gleichen Weise behandelt und mit Aceton 15 Minuten am nächsten Tag gespült. Die entfetteten und entwässerten Drüsen wurden zuletzt gefriergetrocknet und bei -20°C gelagert.

Zur Herstellung des Trichloressigsäure-Extraktes wurden beide Extrahierungsmethoden, nämlich die Cystein-Harnstoff-Salzsäure-Methode nach RASMUSSEN und Mitarb.⁷⁴² und die Phenolmethode laut AURBACH³⁹ verwandt. Keine wesentliche Modifizierung dieser Methode außer einer zusätzlichen, zum Schluß durchgeführten Dialyse wurde vorgenommen.

Die Gewinnung des reinen Parathormons wurde nach der Methode von KEUTHANN und Mitarb.⁴⁷³ durchgeführt.

TESTUNG DER AKTIVITÄT DER EXTRAKTE

Biologische Bestimmung

Das entfettete Nebenschilddrüsenpulver und die Trichloressigsäure-Extrakte wurden nach der Methode von ZIEGLER und Mitarb.⁹⁷³ in TPTX-Ratten in der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des Zentrums für Innere Medizin der Universität Ulm getestet.

Immunologische Bestimmungen

a) Geldiffusion und Immunoelektrophorese

Zur qualitativen Identifizierung von Parathormon in den Trichloressigsäure-Drüsenextrakten wurden die Doppeldiffusions-Methode von OUCHTERLONY^{651a} und die Mikromethode der Immunoelektrophorese nach SCHEIDEGGER^{326a} verwandt. Um die Immunpräzipitate sichtbarer zu machen, wurde die Verstärkungstechnik nach SIMMONS^{306a} angewandt. Die Präparate wurden gegen Anti-Rinder-PTH-Antiserum von Meerschweinchen der Firmen Wilson-Laboratories USA und Burroughs Wellcome UK angesetzt; Rinder-Serum (Behringwerke AG) und STH (Kabi) als Kontrollen.

b) radioimmunologische Bestimmung

Der TCA-Extrakt und das gereinigte Hormon wurde nach der auf Seite 1 beschriebenen Radioimmunassaymethode an Stelle von Patientenserum neben TCA-Extrakt Opus Nummer 146874 und gereinigtem Hormon Op.Nr. 147865 der Firma Wilson Laboratories und Rinder Hormon von The Division of Biological Standards, National Institute for Medical Research, London als Vergleichskontrollen geprüft. Eine Beschreibung der Radiojodmarkierung des Antigens ist auf Seite 184 angegeben. Antiseren waren wie unter a).

Ergebnisse und Diskussion

Die erhaltenen Ausbeuten sind in Tab.II, 1 zusammengestellt:

Op. Nr.	Ausgangsmaterial		Produkt			biolog.
	NBS ¹	grob. ² Extrakt	grober Extrakt	TCA- Pulver	Rein- Hormon	Aktivität (I.E./mg)
I	10 kg	-	1417,4g	-	-	etwa 15
II	-	200 g	-	476mg ³	-	keine
III	-	100 g	-	254mg ³	-	190
IV	-	100 g	-	305mg ⁴	4,2g	216(2300)
V	-	100 g	-	294mg ³	-	228

Tab.II, 1 erhaltene Ausbeuten bei der Extraktion von PTH

1 = Nebenschilddrüsen

2 = entfettete und entwässerte Drüsen

3 = Phenolextraktion

4 = Harnstoffextraktion

Extrakt I besitzt nach biologischer Bestimmung eine Aktivität von 15 IE/mg und ist somit geringer als in Extrakten anderer Forschungsgruppen. Histologisch konnte nachträglich gezeigt werden, daß die niedrige Ausbeute nicht methodisch bedingt, sondern eine Folge eines hohen Gehaltes von Lymphgewebe im Ausgangsmaterial war. Eine andere geringere Möglichkeit ist, obwohl der Extrakt gefriergetrocknet und lyophilisiert wurde, daß die Lösung des entfetteten Nebenschilddrüsenpulvers schwierig durchzuführen war, deshalb schwierig zu injizieren. Die Löslichkeit wurde durch die Anwendung einer sauren Lösung, nämlich Salzsäure pH 3,0, die biologische Aktivität aber kaum verbessert.

Extrakt II, der nach der Aurbachschen Methode extrahiert wurde, zeigte immunologische Aktivität laut der IEP aber keine meßbare biologische Aktivität. Um den Fehler zu finden, wurde eine Nachkontrolle derselben Methode durchgeführt. Daraus ergab sich ein immunologisch und biologisch aktiver Extrakt(III), der eine biologische Aktivität von 190 IE/mg besitzt. Der einzige methodische Unterschied zwischen der Gewinnung von Extrakt II und III war die Zeitdauer der Extraktion: Die Kontrollherstellung wurde wegen verbesserter Technik in 2 Tagen anstatt 3 durchgeführt.

Ein Problem, das höchstwahrscheinlich für die niedrige Ausbeute bei Extrakt II und III im Vergleich zu IV und V verantwortlich ist, ist der mögliche Verlust durch Schaumen während der Gefriertrocknung und Lyophilisierung des Produktes. Um dies zu vermeiden, wurden Extrakt IV und V dialysiert, um das Vorhandensein von zu vielen Salzen zu vermindern.

Antigene:

1) PTH-W

besteht aus einem Trichloressigsäure-Extrakt von Rinder-Nebenschilddrüsen laut der Methode von AURBACH³⁹, von der Firma Wilson Laboratories. Der Extrakt trägt die Op.Nr. 146874.

2) PTH-S III

besteht aus Trichloressigsäure-Extrakt von Rinder-Nebenschilddrüsen wie unter Extraktion und Isolierung beschrieben und wurde selbst hergestellt.

Tiere:

Meerschweinchen

männlichen und weiblichen Geschlechts, 250 bis 350 mg Körpergewicht, aus entweder der eigenen Zucht der Farbwerke Hoechst AG oder von Züchtern gekauft und mit "normalen" Behringwerke bzw. "Spezial" Behringwerke Futter gefüttert.

Kaninchen

meistens weiblichen Geschlechts (leichter zu behandeln), 3,5 kg Anfangsgewicht.

Hühner

weiblichen Geschlechts, 2,0 kg Anfangsgewicht.

Immunisierungsschemen:

Wie in der Tabelle II,2 zusammengestellt, wurden zwei verschiedene Immunisierungsschemen angewandt. Plan A bestand aus einer sechswöchentlichen Immunisierung von Versuchstieren. Bei Meerschweinchen und Hühnern wurde 5 mg Antigen (bei Kaninchen 10mg)

in einer Mischung von 2,5 ml isotonischer Kochsalzlösung und 2,5 ml Freundschers Adjuvans (CFA) verteilt auf zehn Injektionen à 0,5 ml in der Nähe von Lymphknoten injiziert. Während der sechswöchentlichen Impfung bekamen außerdem die Meerschweinchen, die Hühner und die Kaninchen zweimal intravenöse Injektionen von 1 mg Antigen/1ml 0,9-%ige NaCl bzw. 2mg/2ml bzw. 3mg/3ml. Diese intravenösen Lösungen enthielten auch 0,05 % Aerosil^R. Einzelne Blutproben wurden während der 6., 7., 9., 11., 12., 18., 19., 21., 23., 24., Wochen usw. mittels Herzpunktion bei Meerschweinchen, aus den Flügelvenen bei Hühnern bzw. aus den Ohrvenen bei Kaninchen entnommen.

Plan B, der aus einem auf 10 Injektionen in der Nähe von Lymphknoten verteilten monatlichen Immunisierungsschema von einer Lösung von 2 mg Antigen in 0,5 ml 0,01 M Essigsäure, pH 2,0 mit 0,5 ml CFA und 0,3 ml homologes "early phase"³⁸⁶ Anti-Rinder-PTH-Antiserum (von Meerschweinchen Nr. 246 bis 255 Protokoll Nr. 3392) bestand, wurde nur bei Meerschweinchen durchgeführt. Nach jedem 4. Monat wurde eine zweimonatige Immunisierungspause eingelegt. Blutproben wurden in der ersten und zweiten Woche nach der Boosterinjektion durch Herzpunktion entnommen.

Testung der Blutproben

Bis zur Verfügbarkeit eines Anti-Rinder-PTH-Vergleichserums von Kaninchen, Meerschweinchen oder Hühnern wurden die Blutproben erst für präzipitierende Antikörper laut der Doppel-Diffusionsmethode von OUCHTERLONY^{651a} und der Mikromethode

der immunoelektrophorese nach SCHEIDEGGER^{826a} getestet. Die einzige Modifizierung zur Doppeldiffusionsmethode war die Benutzung eines Agarose-Gelmediums anstatt Agars, das 7 bis 8 %ige NaCl enthielt, um die präzipitierenden Antikörper bei Hühner-Antiseren sichtbar zu machen^{53a}. Die Proben wurden in der Doppeldiffusion gegen 0,1 bis 0,0001%ige Lösungen gereinigtes PTH (Wilson Laboratories Op.Nr. 147865) nachgewiesen. Als Kontrolle wurde 1:20 Rinder-Serum (Behringwerke AG), Humanmischserum (Behringwerke AG) und STH (Kabi) verwendet (Abb.II,1).

Stattdessen wurden die Blutproben später für ihren Titer und gleichzeitig qualitativ radioimmunologisch getestet. Jod-125-markiertes Hormon (s.S.184) wurde als Antigen angewandt. Zu 350 ul eines Rinder-Serumalbumin enthaltenden Phosphatpuffers pH 7,6 wurde 50 ul der ¹²⁵J-PTH und 100 ul der Blutprobe (Antikörper) in verschiedenen Verdünnungen zugesetzt. Nach sorgfältiger Mischung wurde die resultierende Lösung 24 bis 48 Stunden bei ca. 4°C stengelassen und danach mit einer Adsorbens (s.S.192) getrennt. Die gebundene Aktivität wurde abgelesen und graphisch dargestellt (Tab. II,3).

Ergebnisse und Diskussion

Der Versuch Anti-PTH-Antiserum zu gewinnen, begann am 11. Febr.1971 mit der Immunisierung von 3 Meerschweinchen Nr. 855, 803, 804 und 3 Kaninchen (799 bis 801) mit dem Antigen PTH-W Protokoll Nr.2823 bzw. 2825 laut Plan A. Am 19.Juli 1971 wurden 5 Hühner laut Plan A immunisiert. Die Immunisierung der Resttiere begann am 3.Febr.1972 (5 Hühner), am 10.4.72 (10 Meerschweinchen) am 20.4.72 (50 Meerschweinchen) und am 30 Nov.72 (50 Meerschweinchen).

A

B

Tiere	25x Meerschweinchen 10x Hühner 5x Kaninchen	50x Meerschweinchen
Impfungs- lösung	s.c. 5 mg (bei Meerschw.) 5 mg (bei HU.) 10 mg (bei Kan.) in 2,5 ml 0,9% NaCl + 2,5 ml CFA verteilt auf 10 Injektionen i.v. 1 mg/ml bzw. 2 mg/1ml bzw. 3 mg/3ml 0,9% NaCl	2 mg bzw. 0,5 mg TCA-PTH in 0,5 ml 0,01 M CH_3COOH pH 2,0 mit 0,5 ml CFA und 0,3 ml PTH-Antiserum verteilt auf 10 Injektionen
Injektions- art	s.c. Lymphknoten i.v.	s.c. Lymphknoten
Injektions- zeit	1. Woche s.c. Inj. 2. " i.v. Inj. 3. " i.v. Inj. 4. " s.c. Inj. 6. " s.c. Inj. 7. " i.v. Inj. USW.	1. Monate s.c. Inj. 2. " " " 3. " " " 4. " " " 5. Pause 6. Pause USW.

Abb. II,2

Immunisierungsschemen



Abb.II,1

Qualitative Bestimmung von PTH nach
Ouchterlony

M = TCA-PTH

1 = Anti PTH Serum Welson (Op.Nr.150023)

2 = Anti PTH Serum von Hühnern 3014/60/19.11.71

3 = Anti PTH Serum von MS 3013/348/22.11.71

4 = Anti PTH Serum von MS 3013/343/22.11.71

5 = Anti PTH Serum von MS 3013/55/22.11.71

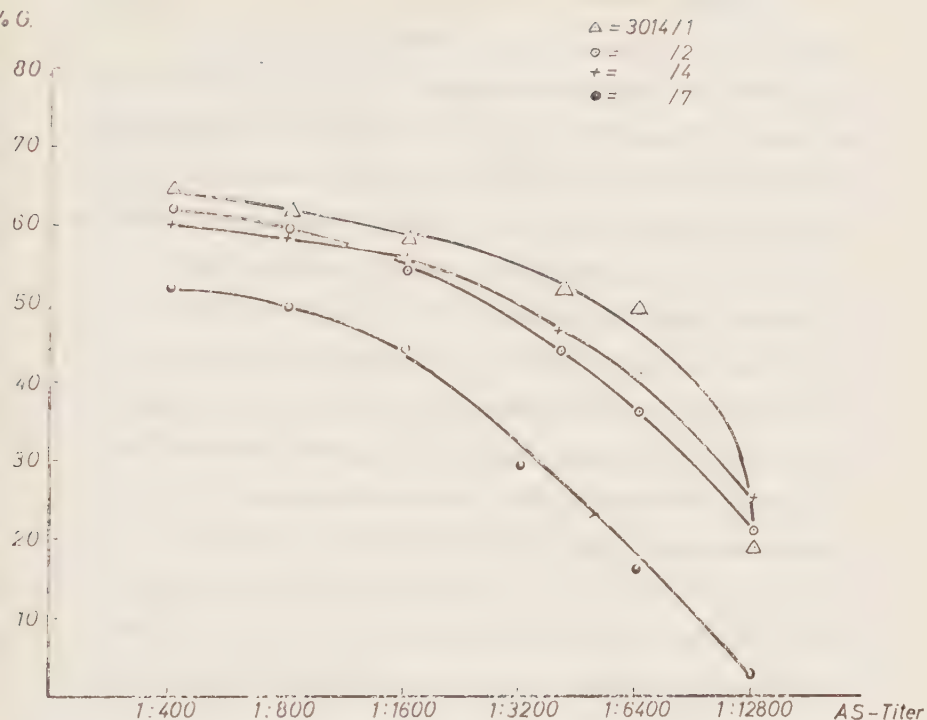


Abb.II,3

Bindung von ¹²⁵J-BPTH mit Antikörper
 gegen Rinder-PTH

Die Antikörper-Verdünnung ist auf der Abzisse
 zu finden und das %-Gebundene auf der Ordinate.

Obwohl ein auf einem in Hühnern gewonnenen Antiserum beruhender Radioimmunassay entwickelt werden konnte, gelang die Gewinnung eines Anti-Rinder-PTH-Serums mit hohem Titer nicht, wie z.B. einer 50-%igen Bindung bei einer Verdünnung von 1: 300.000⁵. Insgesamt wurden 108 Meerschweinchen, 3 Kaninchen und 10 Hühner über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten höchstens 20 Monaten immunisiert. Davon wurden nur 4 Antiseren gewonnen, die Antikörper genügender Avidität enthalten. Ein großes Problem war der vorzeitige Tod der Tiere, insbesondere der Meerschweinchen, bevor ein genügender Titer von aviden Antikörpern gebildet wurde. Um dies zu vermeiden, wurden Meerschweinchen aus einer besonderen Zucht (Zuchtstamm Farbwerke Hoechst AG), die besonders gepflegt und gefüttert wurden, ab 30. November 1972 immunisiert. Wenigere Blutproben wurden entnommen, um die Belastung von Herzpunktion zu vermeiden. Blutproben, die am 3. und 7. März entnommen wurden, zeigen schon vielversprechende Titer bei drei Tieren: eine 1:10.000 Verdünnung gibt mindestens eine 50% Bindung mit ¹²⁵J-PTH (ca. 0,083 ng).

Die Ergebnisse ähneln denen von O'RIORDAN und WOODHEAD⁶⁴⁸ (1970) ausgenommen, daß diese Autoren nur hoch-avide Antiseren von Meerschweinchen gewannen und daß die Titer der gewonnenen Antiseren niedriger war als ihre. Sie immunisiert über 80 Tiere (Meerschweinchen, Hühner und Kaninchen) nach einem Immunisierungsplan von monatlichen Injektionen von 500 µg TCA-BPTH für 4 Monate mit einer anschließenden vier-monatigen Pause.

Methode

Sieben ausgewachsene Hühner wurden entblutet. IgG (Immuno- oder Gammaglobulin-G) wurde von dem Serum durch DEAE-Dialyse nach der Methode von LEVY und SOBER^{524a} isoliert. Als einzige Modifizierungen wurden DEAE von Whatman (DE 23) 1,0 mEq/g anstatt 0,9 mEq/g, einen Phosphatpuffer pH 7,0 anstatt 6,3 und 0,02M Startpuffer statt 0,0175M mit anschließender PVC-Elektrophorese zur Optimierung der Ergebnisse angewandt. Das resultierende IgG wurde durch Immunelektrophorese und Doppeldiffusion nachgewiesen. Fünf Kaninchen wurden dann mit 0,1 mg dieses IgG intravenös immunisiert (Protokoll-Nr.3947). Nach 13 Tagen wurde 0,1 mg Hühner IgG/3ml 0,05%-Aerosil-Suspension als Booster intravenös injiziert.

Ergebnisse und Diskussion

Aus dem entnommenen ca. 250 ml Blut wurde ca. 300 mg Hühner-IgG gewonnen. Analyse wies auf eine Verschmutzung hin, die als Transferrin nachgewiesen wurde. Das Präparat wurde deshalb einer PVC-Elektrophorese unterzogen. Die Ausbeute war 250 mg. Das Antiserum wurde nach 3 wochenlangen Immunisierungen gewonnen und wurde durch Immunelektrophorese und Doppeldiffusion belegt, spezifischer Antikörper gegen Hühner-IgG bei Tieren Nr.74,75,76,77 und 78 zu haben.

TESTUNG DER EIGNUNG DES ANTISERUMS FÜR DEN "DOPPEL-ANTIKÖRPER"

RADIOIMMUNASSAY

Methode:

Die Anti-Hühner-IgG-Antiseren wurden im folgenden RIA-System auf ihre Brauchbarkeit für die Doppelantikörpermethode getestet:

1. Reaktion:

RIA-PTH gemäß der Vorschrift auf Seite

2. Reaktion:

Damit bei der Reaktion des Immunkomplexes der "1.Reaktion" mit dem Antihühner-IgG-Serum (Kaninchen) eine brauchbare Menge Präzipitat entsteht, muß der Hühner-IgG-Gehalt durch Zugabe von Hühner-Serum verstärkt werden. Deshalb wurde normales Hühner-Serum 1:1000 (50ml) (Endverdünnung) mit einem 1%-Rinder-Serumalbumin enthaltenden Phosphatpuffer pH 7,4 zugesetzt. Das Anti-Hühner-IgG-Antiserum (100 ml) wurde in einer Verdünnungsreihe 1:5, 10, 20, 40, 80, 160 zugegeben. Die Reaktion läuft bei 4°C (Kühlschrank) innerhalb von mindestens 18 Stunden ab; es wurde dann zu allen Inkubationen mit Ausnahme der Gesamtaktivität je 0,5 ml eiskalte 1,8% Kochsalzlösung zugegeben, 15 Minuten bei 3000 g abzentrifugiert, dekantiert, gewaschen, dekantiert und 15 Minuten umgekehrt stehend ablaufen gelassen. 1 ml physiologische Kochsalzlösung wurde dann zugesetzt und die Aktivität im Gamma-probenwechsler gemessen. Maximale Fällungen wurden bei folgenden Endverdünnungen des zweiten Antikörpers erreicht. (Abb.II,4).

% Radioaktivität
im Präzipitat



Abb. 11,4

Doppelantikörpermethode, 2. Antikörper
v. Kaninchen, Titerbestimmung

MARKIERUNG DES PARATHORMONS

Die Markierung des PTH beruhte mit Modifizierungen auf:

1. den Methoden von BROWN und REITH^{111b} und
SCHOPMAN, HACKENG und LEQUIN⁸³¹, und
2. einer unveröffentlichten Methode von NIEMANN
(Farbwerke Hoechst, RCL-Griesheim)

zu 1) Reagenzien

- a) Phosphatpuffer 7,6
Phosphatpuffer 0,5 M pH 7,6
- b) Natriumbisulfitlösung
25 mg/10 ml Puffer 7,6
- c) Chloramin T-Lösung
30 mg/10 ml Phosphatpuffer 7,6
- d) Parathormon-Lösung
5 µg/10 µl 0,1% Essigsäure
- e) ¹²⁵Jod-Lösung
von Farbwerke Hoechst AG, RCL-Griesheim
10 µl = 2 bis 3 mCi
- f) Charcoal-Dextran-Suspension
200 ml Phosphatpuffer 7,6
0,3 g Dextran 70
2,0 g Charcoal (Norit Typ SX II)

Methode

Mikrolitermengen der Reagenzien und Luft (um der Mischung

zu dienen) wurden in einem Polyäthylenkapillarschlauch eingesaugt, in der Reihenfolge: 40 µl Luft, 10 µl Phosphatpuffer 7,6, 5 µl Luft, 10 bis 15 µl ¹²⁵J-Lösung, 5 µl Luft, 5 µl Phosphatpuffer und 10 µl Hormonlösung. Darauf wurden sie in ein Reaktionsgefäß (Rhesusampulle) ausgestoßen und mit einem Vortexmixer gemischt. Dann wurde 10 Chloramin T-Lösung für weniger als 1 Minute zugesetzt (durchschnittlich 60 Sekunden). Die Jodierungsreaktion hörte mit dem Zusatz von 100 µl Na-Bisulfit-Lösung auf. Nach einer Minute wurde die Markierung nach der Methode von SCHOPMAN⁸³⁰ gereinigt. Einzige Modifizierungen zu dieser Methode waren die Verwendungen von Charcoal-Dextran mit G 70 statt G 75 und ein anderer Zeitraum wie folgt:

Unverdünntes Anti-PTH-Serum

(150 bis 200 µl) von Kaninchen wurde dem Gemisch zugesetzt. 24 Stunden später wurde noch dazu eine Charcoal-Dextran-Suspension zugegeben und mit einem Vortexmixer sorgfältig gemischt. Die Suspension wurde dann durch Zentrifugation (4000 rpm 10 Minuten) getrennt. Ansäuern des Antikörper-gebundenen ¹²⁵J-PTH-Komplexes auf pH 2,5 bis 3,0 mit Salzsäure folgte tröpfchenweise danach, um die Trennung dieses Komplexes zu ermöglichen. Nach einer Zeitdauer von 5 bis 7 Stunden wurde die Markierung durch eine Sephadex-G-70-Säule wiedergewonnen. Nur der zweite Gipfel wurde behalten.

zu 2) Reagenzien

- a) Phosphatpuffer 7,8
Phosphatpuffer 0,07 M pH 7,8
- b) Phosphatpuffer 7,4
Phosphatpuffer 0,07 M pH 7,4

- c) Chloramin T-Lösung
50 mg/100 ml Phosphatpuffer 7,4
- d) Parathormonlösung
25 µg/100 µl 0,1-%ige Essigsäure
- e) ¹²⁵Jod-Lösung
von Farbwerke Hoechst AG, RCL-Griesheim
10 µl = 2 bis 3 mCi
- f) Humanserum von-Patienten mit HoPT
- g) Papierelektrophorese-Lösung
Pyridin-Eisessigsäurelösung pH 6,5
- h) Quso G 32

Methode

Zu 100 µl PTH-Lösung und 200 µl Phosphatpuffer 7,8 wurde der ¹²⁵Jod-Lösung zugesetzt. 100 µl Chloramin T-Lösung kam noch dazu. Die Reaktion dauerte 1 Minute und das Gemisch wurde zur Stabilisierung mit 2 ml Human Serum 3 Minuten leicht homogenisiert. Aus Erfahrung war es unnötig, ein Reaktionsstop mit Natrium - bisulfit durchzuführen. Der Umsatz wurde dann durch Papierelektrophorese (Papierelektrophorese-Lösung 400 V, 30 Min. Anfärben mit Palladiumchloridlösung) ausgerechnet, die Aktivität wurde bestimmt und von den beiden Werten wurde die spezifische Aktivität ausgerechnet (ca. 100 µCi/mg). Schließlich wurde die Markierung mit 5 mg Quso G 32/1ml Lösung gereinigt. Nach Zentrifugation wurde der Überstand abgesaugt, der Niederschlag wurde mit 2 ml Wasser gewaschen und dann mit 0,5 ml 1%iger Aceton-Essigsäure-Lösung (1:4) gemischt und 1,5 ml Wasser zugegeben. Das gereinigte Hormon ist im Überstand und gibt einen Gipfel auf Papierelektrophorese (Abb.II,5).

Verdünnungen zur gewünschten Konzentration wurden dann gemacht.

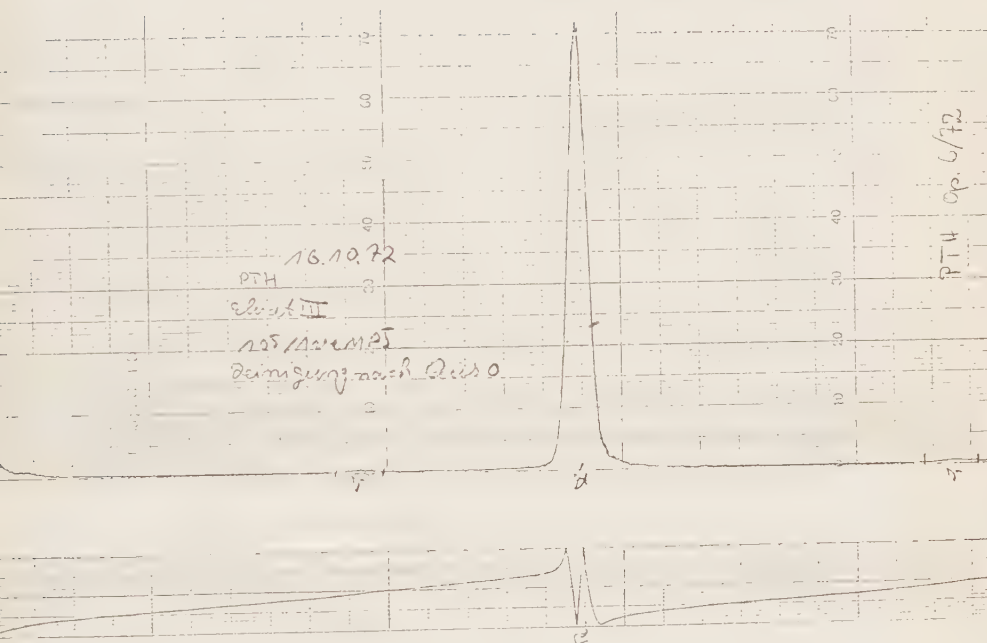


Abb. II,5

Papierelektrophorese nach Quso-Reinigung

Testung der Stabilität der Markierung

Damage wurde in dem Dextran-Charcoal-Trennungssystem durch einen Vergleich der Radioaktivität in dem Überstand mit der gesamten Menge von Hormon-gebundenen ^{125}J gemessen. Dies wurde jede Woche durchgeführt und es wurde gefunden, daß die Markierungen für etwa 6 Wochen stabil waren, wenn sie bei -20°C gelagert sind.

Ergebnisse und Diskussion

Aus technischen Gründen und Stabilität wurde die Methode 2 bevorzugt. Am Anfang der Experimente zur Markierung von PTH nach Methode 2 wurden Säulentrennung mit Sephadex, Elutierung mit einer Glycin-Aceton-Essigsäure-Lösung und Reaktionsstop mit Natriumbisulfit durchgeführt. Die Präparate waren nicht stabil und enthielten einen hohen Prozentsatz von gedamaged PTH (Abb.II,6). Nach Modifizierungen dieser Methode, wie beschrieben, wurden Markierungen durchgeführt und die folgenden Spezifitäten erhalten (Tab.II,2).

<u>Op. Nr.</u>	<u>Spez.Aktivität</u>
4/72 B	95 mCi/mg PTH
5/72	49,1
6/72	82,12
1/73	111,95
2/73	96,77

Tab.II,2

Markierung des PTH

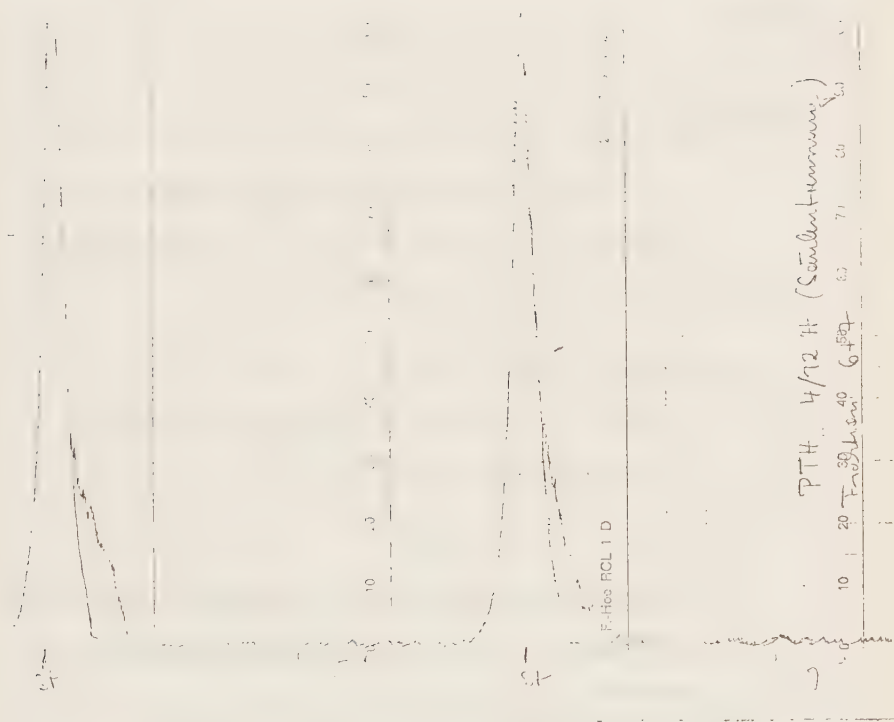


Abb. II,6

Pherogramm von PTH-Markierung mit
gedamaged Produkten dabei

Die Ausbeute wurde ab Markierung Nr. 4/72 B immer ca. 90 %.

RADIOIMMUNASSAY

Zwei verschiedene Arten von Adsorptionsmethode wurden verwendet.

RIA "A"

Reagenzien:

a) Phosphatpuffer 7,6

eine 1:9 Mischung von den folgenden Lösungen:

Lösung A (1) 0,680 g KH_2PO_4 + 50ml 0,9-%ige Kochsalz

Lösung B (9) 8,8995g Na_2HPO_4 + 500ml " "

auf pH 7,6 adjustiert.

b) RSA-Phosphatpuffer

Phosphatpuffer 7,6 mit 1-%igem Rinder-Serumalbumin

c) Dextran-Charcoal-Suspension

wie schon erwähnt auf Seite 184

d) Kaninchenserumkontrolle

1 Teil normales Kaninchenserum mit 9 Teilen einer
0,25-%iger Rinder-Serumalbumin enthaltenden Phosphat-
pufferlösung 7,6

e) markiertes PTH

wie schon beschrieben auf Seite 186

f) Standardlösungen

0, 10, 25 oder 50 μl Standardlösungen, die 1pg/ μl
BPTH enthalten oder 10, 20, 30, 40, 50 oder 75 μl
einer Standardlösung von 10 pg/ μl .

- g) Fibrolax-Glas-Rhesusampullen mit Rollrand 55 x 10/
10,5 mm, Forma-Vitrum AG, St.Gallen in der Schweiz.
- h) Anti-PTH-Antiserum von Hühnern in der folgenden Ver-
dünnung: 1:10.000, 20.000, 40.000, 80.000 u. 120.000.

Methode

Die Inkubationsmischungen wurden mit Phosphatpuffer 7,6 so zusammengestellt, daß das Endvolumen 500 μ l war. Dieses Volumen ist ausgerechnet durch Subtrahierung der folgenden Volumen von dem Endvolumen von 500 μ l:

- 1) 50 μ l des ^{125} J-PTH (60.000 - 100.000 cpm)
- 2) 50 μ l des Patientenserums oder 0 - 75 μ l der Standard-
lösungen
- 3) 50 μ l verschiedener Verdünnungen des Antiserums oder
normales Kaninchenserums als Kontrolle
- 4) 50 μ l Plasma von Patienten mit HoPT
- 5) 50 μ l Trasylol

Zuerst wurde das ausgerechnete Volumen von Phosphatpuffer 7,6 zu einer Rhesusampulle und das Antiserum zugegeben. Dann wurde das Patientenserum oder die Standardlösung zugesetzt, die resultierende Lösung wurde mit einem Vortexmixer gemischt. Das jodmarkierte Hormon wurde nach einer Inkubationszeit von 2 Tagen bei 2 bis 6°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Vortexmixer gemischt und 2 Tage bei 2 bis 6°C inkubiert. Die gebundene Aktivität und freie Aktivität wurden mit Charcoal-Dextran und anschließender Zentrifugation und Absaugen des Überstands getrennt. Die gebundene Aktivität auf den Charcoal-Dextran wurde in einem Gamma-Zähler abgelesen und ausgewertet. Aus

meßtechnischen Gründen wurde das Charcoal-Dextran-Sediment in 1 ml Aq.Dest. wieder suspendiert, bevor es abgelesen wurde. Die Prozent-B/F-Ergebnisse wurden gegen den Titer des Antiserums graphisch dargestellt und die Werte der Patientenserum von dieser Standardkurve abgelesen.

RIA "B"

Reagenzien

- a), b), e), f), g), h) wie unter "A"
- c) Anti-Hühner-IgG von Kaninchen in einer Verdünnung von 1:80.
- i) Normales Hühner-Serum in einer Verdünnung von 1:1000

Methode

Dieselben Schritte wie unter "A" bis zur Trennung der gebundenen und freien Aktivität. Statt der Charcoal-Dextran-Suspension wurde ein Anti-Hühner-IgG Antiserum von Kaninchen verwendet, wie auf Seite 182 beschrieben.

Testung der Brauchbarkeit der Absorbenten

Um das Antikörper-gebundene Hormon vom freien Hormon zu trennen, werden entweder elektrophoretische Methoden oder Adsorptionsmittel verwendet. Wenn markiertes Hormon mit steigenden Konzentrationen der Antikörper inkubiert wird und auf Dextran-Charcoal getrennt, erscheinen steigende Mengen des Antikörper-gebundenen Hormons in dem Überstand.

Die Verwendung einer Mischung von Charcoal und Dextran für die Adsorption des freien Hormons wurde zuerst von HERBERT und Mitarb.^{401a} (1965) als Trennungsmethode für einen Insulin-RIA vorgeschlagen. Diese Methode ist zum Teil empirisch und kann für die Phase-Trennung von PTH zufriedenstellend angewendet werden. Da ein Überschuß von Charcoal zur Adsorption nicht nur des gedamaged Hormons, sondern auch des Antikörper-gebundenen Hormons führen kann, ist die zuzusetzende Charcoal-Menge kritisch.

Methode

Verschiedene Mengen und Arten von Charcoal und verschiedene Mengen von Dextran wurden mit einem 1%igen RSA enthaltenden Phosphatpuffer pH 7,6 gemischt (4°C, 1 Stunde) und für ihre Adsorptionseffekte getestet (Tab.II,4).

Charcoal-Art	Charcoal-Menge	Dextranart	Dextranmenge	Bindung
Norit Li 33	1,0 g	25	0,5 g	10%
	1,0 g	70	0,3 g	15%
	1,0 g	70	0,5 g	18%
	1,5 g	25	0,5 g	14%
	1,5 g	70	0,3 g	17%
	1,5 g	70	0,5 g	19%
	2,0 g	25	0,5 g	15%
	2,0 g	70	0,3 g	18%
	2,0 g	70	0,3 g	18%

Charcoal- Art	Charcoal- Menge	Dextranart	Dextranmenge	Bindung
Norit Extra	1,0 g	70	0,3 g	51%
	1,5 g	70	0,3 g	52%
	2,0 g	70	0,3 g	54%
Norit SX Plus	1,0 g	70	0,3 g	48%
	1,5 g	70	0,3 g	48%
	2,0 g	70	0,3 g	49%
Norit SDAX II	1,0 g	70	0,3 g	55%
	1,5 g	70	0,3 g	57%
	2,0 g	70	0,3 g	60%
Norit SX II	1,0 g	70	0,3 g	16%
	1,5 g	70	0,3 g	17%
	2,0 g	70	0,3 g	20,5%

Tab. II,4

Testung der Brauchbarkeit von Adsorbenten

Ergebnisse

Eine Mischung von NORIT SX-II 2,0 g Dextran 70 0,3 g in 1% RSA Phosphatpuffer pH 7,4 200 ml gab die besten Ergebnisse, d.h.eine erwünschte Bilanz zwischen Adsorption von freiem Hormon und gedamaged Hormon.

Die Ergebnisse eines Vergleichs von Charcoal-Dextran-Adsorption mit Doppel-Antikörper-Trennung waren ähnlich:

Testserum	Bindung mit	Doppel-Antikörper
	Charcoal-Dextran	
HPT 1	21 %	23 %
2	20,5 %	21 %
3	22 %	21 %

Radioimmunassay für PTH - Diskussion

Weltweite Erfahrungen wiesen darauf hin, daß der Radioimmunassay für PTH außergewöhnlich schwierig ist. Da das Humanserum-PTH für die Gewinnung eines Antiserums bisher nicht zur Verfügung steht, ergibt sich wegen inkompletten Kreuzimmunreaktivität zwischen den Anti-Rinder-, Anti-Schweine-Antiseren und dem Humanserum-PTH unterschiedliche Ergebnisse. Schwache Kreuzreaktivität für sich erklärte nicht alle Probleme:

1. Anomalien bei der B/F graphischen Darstellung

Obwohl diese Anomalien in der hier beschriebenen RIA nicht beobachtet wurden, berichteten einige Forscher persönlich von einer Umkehrung der B/F-Kurve und einer "spur effect". Die Abwesenheit dieser Anomalien ergab sich wahrscheinlich aus der Anwendung von

- a) Fibrolax-Rhesusampullen
 - b) Seren von Patienten mit HoPT
 - c) kleinen Volumen
 - d) einer relativ sehr reinen Markierung.
2. Immunologische Heterogenität und Fragmente des menschlichen Serum-PTH.

Wie auf Seite 90 berichtet, reagieren verschiedene Anti-PTH-Antiserum mit den verschiedenen Formen des PTH im Serum unterschiedlich.

3. Inkubationsdamage

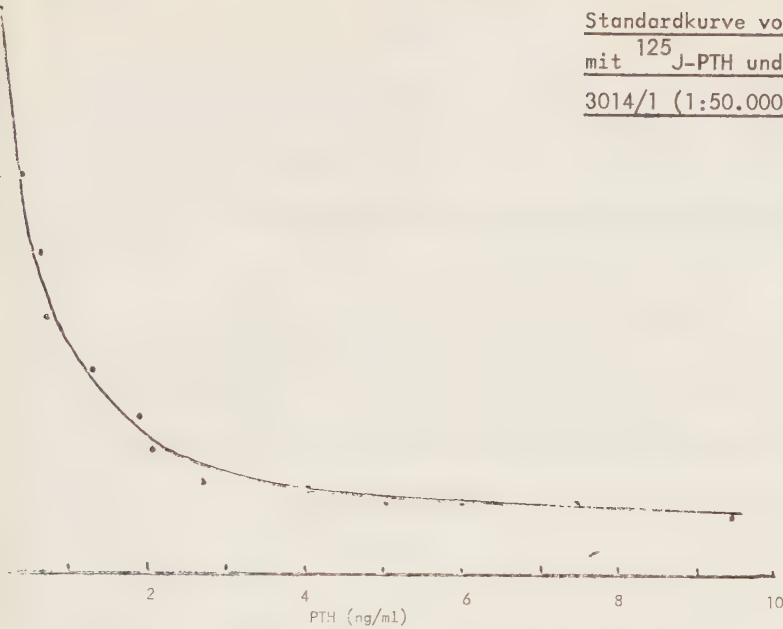
Dies ist durch die Einschließung von Antiserum nicht erhaltenden Kontrollen vermieden.

4. Fehlen eines menschlichen PTH-Standards

Die Entwicklung eines RIA für PTH, der auf eine Anti-PTH-Anti-serum von Hühnern beruht, ist gelungen. Die Empfindlichkeit des RIA ist etwa 20 - 30 pg (Rinder). Die Bestimmung von PTH in Seren von Probanden mit oder ohne primären HPT (Tab.II,5) brachten Ergebnisse vor, die zu denen in der Literatur ähnlich sind. Dessenungeachtet ist es nicht möglich zu sagen, welche Form des PTH gemessen wurde und ob diese Konzentrationen des Hormons im Serum tatsächlich die Messung des natürlichen, sezernierten Hormons darstellen.

In den letzten zwei Monaten wurde von der Entwicklung eines Radiorezeptorassays für PTH, deren Bestimmung unabhängig vom Vorhandensein von Fragmenten im Serum ist, von amerikanischen Forschungsgruppen gesprochen. Ergebnisse sind noch nicht zur Hand, aber man schätzt, daß dieser Assay den unzufriedenstellenden RIA für PTH ersetzen wird.

Standardkurve von RIA mit
mit ^{125} J-PTH und Antiserum
3014/1 (1:50.000) von Hühnern



gemisch. Normalserum (Bw.)	0,20*	HPT-Serum 13-mu	5,9*
Simmons	0,17	14-m	6,1
HPT-Serum 1-we	3,3	15-re	3,3
2-we	3,5	16-yo	4,5
3-mcg	7,2	17-ho	5,0
4-wa	4,6	18-ph	5,0
5-me	5,2	19-cr	5,6
6-ch	5,7	20-br	2,8
7-ho	11,7	21-ol	3,1
8-to	4,6	22-ma	9,6
9-fi	2,9	23-tu	5,2
10-de	8,6	24-co	3,6
11-mcc	7,3	25-co	4,1
12-ho	5,3		

(* Rinder-PTH-Einheiten ng/ml)

Tab. II,5.

Parathormon-Werte bei Probanden
mit oder ohne HPT

PLASMAPROTEINSTUDIEN BEI PATIENTEN MIT PRIMÄREN HYPER- PARATHYREOIDISMUS

Um herauszufinden, ob sich die Plasmaproteine bei Patienten mit primären HPT quantitativ verändern, wurden Seren derartiger Patienten durch Zellulose-Elektrophorese, Radialimmundiffusion und autographische Radialimmundiffusion untersucht.

KAMARKOVA und Mitarb.⁴⁰⁸ (1959) fanden, daß die Immuno-
elektrophorese bei fünf Patienten mit primärem Hyperparathyreoi-
dismus eine abnormale β_1 -Globuline-Zone zeigte und daß das Serum
eine β -Komponente enthielt, die nach Entfernung des Adenoms
verschwindet.

Methode

Zuerst wurden die Seren durch Zellulose-Elektrophorese nach
der Mikrozone-Membranmethode der Firma Beckman für abnormale
Globuline-Zonen untersucht.

Die Seren wurden dann quantitativ weiter untersucht. M-PARTIGEN
radiale Immundiffusionsplatten (Behringwerke AG) wurden zur
Quantitation der folgenden Proteine verwendet:

- Alpha-2-Makroglobulin,
- Alpha-2-HS-Glykoprotein,
- Haptoglobin und
- Inter-Alpha-Trypsin-Inhibitor.

Methode war laut der Vorschriften des Herstellers. Nach
Auswertung der Ergebnisse wurden die Partigen-Platten

für fünf Minuten im Wasser eingeweicht und die ganze Gelschicht wurde auf eine Glasplatte behutsam umgestellt.

Nach einer Abtrocknung der Oberfläche und der Löcher dieser Gelschicht mit Filterpapier wurde 5 μ l einer ^{125}J -Parathormon-Lösung in die Löcher eingestellt (= etwa 2 ngm; etwa 10nCi).

Das Autoradiograph wurde dann über Nacht in einem feuchten Raum inkubiert und nach 24 Stunden ausgetrocknet. Autoradiographie folgte danach mit einem Röntgenfilm.

Ergebnisse und Diskussion

25 Seren von Kranken mit primären HPT wurden Zellulose-Acetat-Elektrophorese unterzogen. Die Alpha-2-Globuline-Zone war bei 15 dieser Seren abnormal hoch, 3 lagen an der oberen Grenze des normalen Bereichs und 6 lagen über dem durchschnittlichen Mittelwert (Tab.II,6), d.h. 24 von 25 Seren zeigten eine überdurchschnittliche erhöhte Alpha-2-Globuline-Zone.

Quantitative Bestimmungen von verschiedenen Alpha-2-Proteinen wiesen auf erhöhte Alpha-2-Makroglobuline- und Haptoglobin-Werte hin (Tab. II,6). Es wurde dann vermutet, daß das Alpha-2-Makroglobulin eine Rolle als bindendes Protein für PTH spielen könnte, wie für andere Hormone. Autoradiographie wurde deshalb durchgeführt. Das markierte Hormon, wenn in Partigen-Platten eingestellt wurde, diffundierte zur Stelle des Präzipitations-Rings der Alpha-2-Makroglobulin-Antikörper-Reaktion und blieb da (Abb. II,7). Höchstwahrscheinlich ist dieses Protein deswegen ein Transport-Protein für markiertes PTH.

Proben-Nr.	Albumin	Alpha-1-	Alpha-2-	Beta -	Gamma-Zonen	Alpha ₂ Makrog.	1.	Haptoglobin	Alpha ₂ HS ²	Alpha ₁ HS ²	3.
1 We	59,0 %	4,5 %	11,0 %	13,5 %	12,0 %	380,9 mg		150,8 mg	72,3 mg	57,7 mg	
2 We	41,5	6,0	19,0	9,0	24,5	383,9		510,0	35,9	45,0	
3 McG	47,5	6,0	15,5	11,5	13,5	480,2		142,3	50,3	46,4	
4 Wa	46,0	6,0	15,5	15,5	17,0	380,0		178,8	36,7	45,1	
5 Me	53,0	5,5	14,5	11,5	15,5	392,0		211,9	82,7	82,7	
6 Ch	46,5	6,5	14,5	15,0	17,5	351,5		410,6	56,0	49,7	
7 Ho	53,0	5,0	12,0	12,5	17,5	343,4		109,4	52,1	48,5	
8 To	48,5	5,0	15,0	9,5	11,0	404,8		279,9	70,6	53,4	
9 Fr	48,0	6,0	20,5	12,0	13,5	461,8		375,2	59,6	57,3	
10 De	51,5	8,0	12,0	10,5	18,0	296,7		245,8	24,3	23,5	
11 McC	57,0	3,0	13,5	13,0	13,5	354,0		249,2	68,8	49,7	
12 Ho	54,5	7,0	15,0	10,0	13,5	440,9		276,2	76,7	54,8	
13 Mo	52,5	5,5	14,0	13,0	15,0	335,3		128,9	70,4	56,6	
14 M	45,0	7,5	17,5	12,0	10,5	386,0		407,9	39,2	41,7	
15 Re	38,0	9,0	19,0	13,5	20,5	449,2		300,6	31,4	46,6	
16 Yo	51,5	4,5	12,0	11,0	12,0	370,4		78,9	49,8	49,3	
17 Ho	49,0	8,5	17,0	11,0	14,5	279,8		538,6	34,2	94,9	
18 Ph	46,5	4,5	14,0	11,5	13,0	352,7		256,1	61,1	60,7	
19 Cr	45,0	7,5	18,0	10,0	9,5	327,3		522,1	34,7	44,5	
20 Br	50,5	5,5	13,5	11,5	19,0	461,8		89,2	67,5	52,1	
21 Ol	58,5	3,0	12,5	12,5	13,5	307,1		238,7	75,1	46,0	
22 Ma	60,0	4,5	14,0	9,5	12,0	403,2		147,2	46,9	54,3	
23 Tu	54,5	3,0	14,5	14,0	14,0	499,1		190,8	74,1	37,2	
24 Co	48,0	6,5	18,0	12,5	15,0	455,6		314,9	72,5	52,4	
25 Co	47,5	7,0	14,0	13,5	11,0	335,3		116,3	69,2	61,7	
norm. Bereich	57,60 ± 7,99%	3,62 ± 1,55%	10,70 ± 2,80%	12,48 ± 3,11%	15,79 ± 5,94 %	150 - 350 mg		100-300 mg	40-85 mg	40-70 mg	
norm. Kontrolle	61,0	4,5	11,9	12,0	14,0	210 mg		108 mg	60 mg	55 mg	

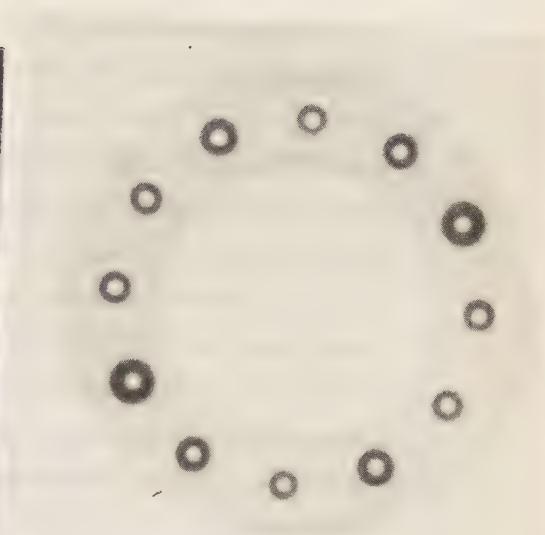
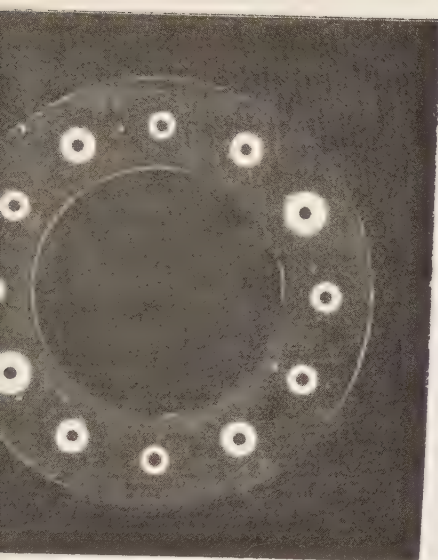


Abb. II,7

a) quantitative Bestimmung von Alpha_2 -
Makroglobulin

b) autoradiographische Darstellung des
 ^{125}J -Parathormon-bindenden Alpha_2 -Makroglobulins

Die umfassende Literatur über Parathormon wird bis in jüngster Zeit zusammengestellt und kritisch beurteilt. Zwei Radioimmunassays, die auf Anti-Rinder-Parathormon-Antiseren und auf einer neuen modifizierten Markierungsmethode beruht, werden beschrieben. Der zweite Radioimmunassay wurde nach der Doppelantikörpermethode mittels eines Anti-Hühner-IgG-Antiserums von Kaninchen durchgeführt. Im Gegensatz zu bisher publizierten Ergebnissen zeigen Seren von Patienten mit primären Hyperparathyreoidismus eine hohe Alpha-2-Globuline-Zone, hauptsächlich Alpha-2-Makroglobulin. Erstmals wurde Alpha-2-Makroglobulin als bindendes System für radiomarkiertes Parathormon nachgewiesen.

LITERATUR:

- 1) ABE, M. u. SHERWOOD, L.M.
Regulation of parathyroid hormone secretion by adenylyl cyclase. Biochem.Biophys.Res.Comm. 48 (2) (1972) 396
- 2) ABUL-HAJ, S.K., CONKLIN, H. u. HEWITT, W.C.
Functioning lipoadenoma of the parathyroid gland:
Report of a unique case. New.Eng.J.Med. 266 (1962) 121.
- 3) ADAMS, H.D. u. MURPHY, R.
Management of primary hyperparathyroidism.
Surg.Gynec.Obstet. 116 (1963) 45-52.
- 4) ADERSOLE, A.D. u. MCGEOWN, M.G.
Meeting of Int.Society of Surgery. Dublin 1961
- 5) ADDISON, G.M., HALES, C.N., WOODHEAD, J.S. u. O'RIORDAN, J.L.
Immunoradiometric assay of parathyroid hormone.
J.Endocrinol. 49 (1971) 521-530
- 6) AGUS, Z.S., PUSCHETT, J.B., SENESKY, D. u. GOLDBERG, M.
Mode of action of parathyroid hormone and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate on renal tubular phosphate reabsorption in the dog. J.Clin.Invest 50 (1971) 617-626.
- 7) ALBERS, J.F.H.
Erläuterung zu dem Atlasse der Pathologie und Anatomie,
Bonn, 1839.
- 7a) ALBERT, F.W. u. Mitarb.
Hexacalciumhexanatriumheptacitrathydratkomplex zur Prophylaxe und Therapie der renalen Osteopathie bei chronischer Hämodialyse. Med.Welt 24 (1973) 185
- 8) ALBRIGHT, F., AUB, J.C. u. BAUER, W.
Hyperparathyroidism: A common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic.
J.Amer.Med.Assoc. 102 (1934) 1276-1287.

- 9) ALBRIGHT, F., BAIRD, P.C., COPE, O. u. BLOOMBERG, E.
Studies on physiology of the parathyroid glands; renal complications of hyperparathyroidism.
Amer.J.med.Sci. 187 (1934) 49.
- 10) ALBRIGHT, F., BAUER, W., CLAFLIN, D. u. COCKRILL, J.R.
Studies in parathyroid physiology III. The effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroidism.
J.Clin.Invest. 11 (1932) 411.
- 11) ALBRIGHT, F., BAUER, W., ROPES, u. AUB J.C.
Studies of calcium and phosphorus metabolism IV. The effect of parathyroid hormone. J.Clin.Invest. 7 (1929) 139.
- 12) ALBRIGHT, F., BLOOMBERG, E., CASTLEMAN, B. u. CHURCHHILL, E.D.
Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one.
Arch.Intern.Med. (Chicago) 54 (1954) 315.
- 13) ALBRIGHT, F., BURNETT, C.H., SMITH, P.H. u. PARSON, W.
Pseudohypoparathyroidism - an example of "Seabright-Bantam" Syndrom. Report of three cases. Endocrinology 30 (1942) 922.
- 14) ALBRIGHT, F. u. ELLSWORTH, R.
Studies on the physiology of the parathyroid glands I
Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism. J.Clin.Invest. 7 (1929) 183.
- 15) ALBRIGHT, F., FORBES, A.P. u. HENNEMAN, P.H.
Pseudo-pseudohypoparathyroidism
Trans.Ass.Amer.Physicians 65 (1952) 337.
- 16) ALBRIGHT, F. u. REIFENSTEIN, E.G.Jr.
Parathyroid glands and metabolic bone disease.
Williams and Wilkins Co., Baltimore 1948.

- 16a) ALBRIGHT, F., SMITH, P.H. u. RICHARDSON, A.M.
Journ.Amer.Med.Assoc. 116 (1941) 2465
- 17) ALFREY, A.C. u. Mitarbeiter
Resolution of hyperparathyroidism, renal osteodystrophy
and metastatic calcification after renal homotransplantation.
New Eng.J.Med. 279 (1968) 1349.
- 18) ALIAPPOULOS, M.A., GOLDBERGER, P. u. MUNSON, P.L.
Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by
parathyroid hormone in tissue culture. Science 151(1966) 330.
- 19) ALLARA, E.
Lo stroma delle paratiroidi nelle varie età
Anat.Anz. 80 (1935) 401-429.
- 20) ALLARDYCE, W.J.
Studies on the chemistry and physiology of the parathyroid
hormone. Amer.J.Physiol. 98 (1931) 417
- 21) ALLEN, J.E. u. ELLIOTT, D.W.
Gastric response to induced hyperparathyroidism.
Surg.Forum 12 (1961) 285.
- 22) ALLISON, A.C.
Role of lysosomes in oxygen toxicity. Nature 205(1965) 141
- 23) ALOJ, S. u. EDELHOCH, H.
Structural studies on polypeptide hormones: II Parathyroid
hormone. Arch.Biochem.Biophys. 150 (1972) 782-5.
- 24) ALTENÄHR, E.
Electron microscopical evidence for innervation of chief
cells in human parathyroid gland. Experientia 27 (1971) 1077.
- 25) AMER, M.S.
An improved assay of parathyroid hormone. Endocrinology
82 (1968) 166-70.

- 26) AMIEL, C., KUNTZIGER, H. u. PECHET, G.
Micropuncture study of handling of phosphate by proximal
and distal nephron in normal and parathyroidectomized rat.
Evidence for distal reabsorption.
Pflügers Arch. 317 (1970) 93-109.
- 27) ANDERSON, I.A. u. LYALL, A.
The treatment of chronic hyperparathyroidism.
Quart.J.Med. 8 (1939) 209.
- 28) ANDERSON, J., OSBORN, S.B., TOMLINSON, R. u. WALL, P.
Calcium dynamics in primary hyperparathyroidism.
Quart.J.Med. 33 (1964) 421.
- 29) ANDERSON, J. u. TOMLINSON, R.
Parathyroid hormone and thyrocalcitonin. in Hormones in
Blood 2 (1967) 602. Gray and Bacharach (Hrsg)
- 30) ANSELMINO, K.J. u. HOFFMANN, F.
Über die parathyreotrope Wirkung des Hypophysenvorder-
lappens. Med.Welt 28-29 (1968) 1621-1626.
- 31) ARNAUD, C., MAJIER, R., READE, R.N., SCRIVER, C.R. u.
WHELAN, D.T.
Vitamin D-dependency: An inherited postnatal syndrome
with secondary hyperparathyroidism. Pediatrics 46 (1970) 871
- 32) ARNAUD, C., RASMUSSEN, H. u. ANAST, C.
Further studies on the interrelationship between para-
thyroid hormone and vitamin D. J.Clin.Invest. 45 (1966) 1955.
- 33) ARNAUD, C., TENENHOUSE, A.M. u. RASMUSSEN, H.
Parathyroid hormone. Am.Rev.Physiol. 29 (1967) 349.

- 34) ARNAUD, C., TSAO, H.S. u. LITTLEDIKE, E.T.
Radioimmunoassay of human parathyroid hormone in serum.
J.Clin.Invest. 50 (1971) 21-34.
- 35) ARNAUD, C., TSAO, H.S. u. OLDHAM, S.B.
Native human parathyroid hormone, an immunochemical
investigation. Proc.Nat.Acad.Sci. 67 (1970) 415-422.
- 36) ASKANAZY, M.
Über Ostitis Deformans ohne ostoides Gewebe.
Arb.Pathol.Anat.-Inst.Tübingen 4 (1903) 398-442.
- 37) AU, W.Y.W., POLAND, A.P., STERN, P.H. u. RAISZ, L.G.
Hormone synthesis and secretion by rat parathyroid glands
in tissue culture. J.Clin.Invest. 49 (1970) 1639-46.
- 38) AUB, J.C., TIBBETTS, D.M. u. MCLEAN, R.
The influence of parathyroid hormone, urea, sodium
chloride, fat and of intestinal activity upon calcium
balance. J.Nutrition 13 (1937) 635-55.
- 39) AURBACH, G.D.
Isolation of parathyroid hormone after extraction with
phenol. J.Biol.Chem. 234 (1959) 3179-81.
- 40) AURBACH, G.D., HOUSTON, B.A. u. POTTS, J.T. Jr.
Effects of parathyroid hormone and other proteins in vitro
on mitochondrial metabolism.
Biochem.Biophys.Res.Comm. 20 (1965) 592-9.
- 40a) AURBACH, G.D., HOUSTON, B.A. u. POTTS, J.T.
Biochem.Biophys.Res.Comm. 17 (1964) 464.

- 41) AURBACH, G.D., MARCUS, R., HEERSCHE, J., MARX, S., NIALI, H.,
TREGAR, J., KEUTMANN, H.T., DEFTOS, L.J. u. POTTS, J.
Calcif.Tissue. Proc. 8. Europ.Symp.in Jerusalem 1971
Acad.Press, N.Y. Menzies und Harell (Hrsg).
- 42) AURBACH, G.D., KEUTMANN, H.T., NIALI, H.D., TREGAR, G.W.,
O'RIORDAN, J.L.H., MARCUS, R., MARX, S.J. POTTS, J.T. Jr.
Structure, synthesis and mechanism of action of para-
thyroid hormone. Rec.Progr.Horm.Res. 28 (1972) 353-98.
- 43) AURBACH, G.D. u. POTTS, J.T. Jr.
The parathyroids in Advances in metabolic disorders 1 (1964)
45-93; Levine u. Luft (Hrsg) Acad.Press, N.Y.
- 44) AURBACH, G.D. u. POTTS, J.T. Jr.
Partition of parathyroid hormone on Sephadex G-100.
Endocrinology 75 (1964) 290.
- 45) AURBACH, G.D. u. POTTS, J.T. Jr.
Parathyroid hormone. Amer.J.Med. 42 (1967) 1-8.
- 46) AURBACH, G.D., POTTS, J.T.Jr., CHASE, L.R. u. MELSON, G.L.
Polypeptides, hormones and calcium metabolism.
Ann.Intern.Med. 70 (1969) 1243.
- 47) AVIOLI, L., BIRGE, S. u. Mitarbeiter.
Role of the thyroid gland during glucagon induced hypo-
calcemia in the dog. Amer.J.Physiol. 216 (1969) 939-45.
- 48) AVIOLI, L., BIRGE, G. u. SLATOPOLSKY, E.
The nature of vitamin D resistance of patients with
chronic renal disease. Arch.Int.Med. 124 (1969) 451-454.

- 49) AVIOLI, L., MCDONALD, J.E., HENNEMAN, P.H. u. LEE, S.W.
The relationship of parathyroid activity to pyrophosphate excretion. J.Clin.Invest. 45 (1966) 1093.
- 50) BABER, E.C.
Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. Phil. Trans.Roy.Soc.(London) 166 (2) (1876), 172 (3) (1881) 600.
- 51) BABER, E.C.
Researches on the minute structure of the thyroid gland. Abst.Proc.Roy.Soc.(London) 31 (1880-1881) 279-282.
- 52) BALOGH, K.Jr., DUDLEY, H.R. u. COHEN, R.B.
Oxidative enzyme activity in skeletal cartilage and bone. Lab.Invest. 10 (1961) 839-45.
- 53) BALSAN, S. u. ALIZON, M.
L'hypoparathyroïde transitoire idiopathique du nourrisson. Arch.Franc.Péd.25 (1968) 1151-70.
- 53a) BARABAS, A.Z., BARABAS, H.
Preparation of specific anti-chicken immunoglobulin sera. Clin.exp.Immunol. 4 (1969) 603-6.
- 54) BARBER, H.
Renal dwarfism. Quart.J.Med. 14 (1920) 205.
- 55) BARNES, B.A. u. COPE, O.
Carcinoma of the parathyroid glands. J.Amer.Med.Assoc. 178 (1961) 556.
- 56) BARNICOT, N.A.
The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts. J.Anat.82 (1948) 233-48.

- 57) BARRETT, R.J., FRIESEN, H. u. ASTWOOD, E.B.
 Characterization of pituitary and peptide hormones by
 electrophoresis in starch gel.
 J.Biol.Chem. 237 (1962) 432.
- 58) BARTTER, F.C.
 The effect of parathyroid on phosphate excretion.
 s.Zit. 877, S.388-403.
- 59) BARTTER, F.C.
 in The metabolic basis of inherited diseases, 2nd.Edition,
 Stanbury, Wyngaarden u. Fredrickson (Hrsg). McGraw-Hill
 N.Y. 1966, S. 1024.
- 60) BARTELHEIMER, H. u. KUHLENCORDT, F.
 Die Therapie des primären, sekundären und tertiären
 Hyperparathyreoidismus. Münch.med.Wschr. 110 (1968) 1993.
- 61) BARZEL, U.S.
 Parathyroid hormone, blood phosphorus and acid-base metabo-
 lism. Lancet I (1971) 1329.
- 62) BAUER, W., ALBRIGHT, F. u. AUB, J.C.
 A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with
 evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies: meta-
 bolic study II. J.Clin.Invest. 8 (1930) 229.
- 63) BAUMAN, A.W. u. COUSINS, F.B.
 Effect of parathyroid hormone on ^{32}P uptake and phosphate
 excretion by the isolated perfused kidney.
 Fed.Proc. 22 (1963) 677.
- 64) BECK, N.P., DERUBERTIS, F.R. u. Mitarbeiter
 Effect of prostaglandin E_1 on certain renal actions of
 parathyroid hormone. J.Clin.Invest. 51 (1972) 2352.

- 65) BÉLANGER, L.F.
Osteolysis: an outlook on its mechanism and causation.
s. Zit. 878, S. 137-43
- 65a) BÉLANGER, L.F. u. RASMUSSEN, H.
Inhibition of osteocytic osteolysis by thyrocalcitonin
and some anti-growth factors.
s. Zit. 616, S. 156
- 66) BÉLANGER, L.F., ROBICHON, J., MIGICOVSKY, B.B., COPP, D.H.
u. VINCENT, J.
in The mechanism of hard tissue destruction (1963) 531-56
Sognaes (Hrsg) AAAS, Washington D.C.
- 67) BÉLANGER, L.F., SEMBA, T., TOLANI, S., COPP, D.H., KROOK, L.
u. GRIES, C.
in The third europ. symp. on calcified tiss. Davos 1965
Fleisch, Blackwood u. Owens (Hrsg), Springer Verlag 1966
N.Y. S. 1-10.
- 68) BERGSTRAND, H.
Parathyroidea-Studien II. Über Tumoren und hyperplastische
Zustände der Nebenschilddrüsen.
Acta med. Scand. 54 (1921) 539-600.
- 69) BERKELEY, W.N. u. BEEBE, S.P.
A contribution to the physiology and chemistry of the para-
thyroid gland. J.med.Res. 20 (1909) 147.
- 70) BERMAN, L.
A crystalline substance from the parathyroid glands that
influences the calcium content of the blood.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 21 (1924) 465.

- 71) BERNACKI, E.
Causes of hypocalcemia in acute pancreatitis.
Bull. Pol. Med. Sci. Hist. 12 (1969) 23-30.
- 72) BERNSTEIN, D.
in International symposium on osteoporosis N.Y.
Barzel (Hrsg) 1970. S. 213
- 73) BERNSTEIN, M., YAMAHIRO, H.S. u. REYNOLDS, T.B.
Phosphorus excretion tests in hyperparathyroidism with
controlled phosphorus intake.
J.Clin.Endocrin.Metab. 25 (1965) 895.
- 74) BERSON, S.A. u. YALOW, R.S.
Parathyroid in plasma in adenomatous hyperparathyroidism
uremia and bronchogenic carcinoma.
Science 154 (1966) 907-9
- 75) BERSON, S.A. u. YALOW, R.S.
Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in
plasma. J.Clin.Endocrinol. 28 (1968) 1037-47.
- 76) BERSON, S.A., YALOW, R.S., AURBACH, G.D. u. POTTS, J.T.Jr.
Immunoassay of bovine and human parathyroid.
Proc.Nat.Acad.Sci. 49 (1963) 613-617.
- 77) BERSON, S.A., YALOW, R.S., BAUMAN, A., ROTHSCHILD, M.A. u.
NEWERELY, K.
Insulin-I¹³¹ metabolism in human subjects: Demonstration
of insulin binding globulin in the circulation of insulin
treated subjects. J.Clin.Invest. 35 (1956) 170.
- 78) BETHUNE, J.E., INDUE, H. u. TURPIN, R.A.A.
A bioassay for parathyroid hormone in mice.
Endocrinol. 81 (1967) 67-70.

79) BETHUNE, J.E. u. TURPIN, R.A.

A study of urinary excretion of parathyroid hormone in man. J.Clin. Invest. 47 (1968) 1583-89.

79a) BEUMER, H. u. FALKENHEIM, C.

Idiopathische Tetanie, Hämokrinin und Epithelkörperchen. Adenom. Münch.med.Wschr. 73 (1926) 818-9.

80) BEUTNER, E. u. MUNSON, P.L.

The course of urinary excretion of inorganic phosphate by rats after parathyroidectomy and after injection of parathyroid extract. Endocrinology 66 (1960) 610-71.

81) BEYER, N., LUSCHNITZ, E. u. SEYDE, M.

Außergewöhnlich starke Gefäßverkalkungen bei sekundärem Hyperparathyreoidismus. Rad.Diagn. 8 (1967) 205-13.

82) BIEDL.

Diskussion, Wien klin.Wschr. 20 (1907) 615.

83) BIJOVET, O.L.M., VAN DER SLUYS VEER, J. u. JANSSEN, A.P.

Effect of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis or hypercalcaemia.

Lancet I (1968) 876.

84) BIRGE, S.J. Jr., PECK, W.A. u. BERMAN, M.

A kinetic model for calcium absorption.

Clin.Res. 14 (1966) 347.

85) BLACK, B.K. u. ACKERMAN, L.V.

Tumors of parathyroid: Review of 23 cases.

Cancer 3 (1950) 415-444.

86) BLACK, B.M.

Tumors of parathyroid glands. Primary hyperparathyroidism.

Amer.J.Surg. 95 (1958) 395.

87) BLACK, B.M.

The pathology and surgery of the parathyroid glands.
s. Zit. 877, S. 427

88) BLACK, W.C. u. UTLEY J.R.

The differential diagnosis of parathyroid adenoma and chief cell hyperplasia. Amer.J.Clin.Path. 49 (1968) 761.

89) BLANSHARD, G., ARABEHETY, J.T. u. GRAY, S.I.

Gastric secretion and parathyroid function in rats.
Amer.J.Physiol. 196 (1959) 844.

90) BLECHER, M., RO'ANE, J.T. u. FLYNN, B.O.

Metabolism of dibutyl cyclic adenosine 3',5'-monophosphate during its regulation of lipolysis and glucose oxidation in isolated rat epididymal adipocytes.
J.Biol.Chem. 245 (1970) 1867.

91) BLIZZARD, R.M., CHEE, D. u. DAVIES, W.

The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism.
Clin.exp.Immunol. 1 (1966) 119-28.

92) BLOCK, J.B. u. CLENDENNUNG, W.E.

Parathyroid hormone hypo-responsiveness in patients with basal-cell neri and bone defects.
New.Eng.J.Med. 268 (1963) 1157.

93) BLOOM, W., BLOOM, M.A. u. MCLEAN, F.C.

Calcification and ossification: Medullary bone changes in the reproductive cycle of female pigeons.
Anat.Rec. 81 (1941) 443

- 94) BLOOM, W., NALBANDIV, A.V. u. BLOOM, M.A.
Parathyroid enlargement in laying hens on a calcium-deficient diet. Clin.Orthopedics 17 (1960) 206-9.
- 95) BLUM, F.
Studien über die Epithelkörperchen.
Jena, Gustav Fischer 1925.
- 95a) BOONSTRA, C.E. u. JACKSON, C.E.
Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis. Ann. Intern.Med. 63 (1965) 468-74.
- 96) BOONSTRA, C.E. u. JACKSON, C.E.
Serum calcium survey for hyperparathyroidism: Results in 50,000 clinical patients.
Amer.J.Clin.Path. 55 (5) (1971) 523-526.
- 97) BOOTHBY, W.M.
The parathyroid glands. Endocrinology 5 (1921) 403.
- 98) BORLE, A.B.
Read at the McLean conference, Sept.13-16 1970.
- 99) BORLE, A.B., KEUTMANN, H.T. u. NEUMAN, W.F.
Role of parathyroid hormone in phosphate transport across rat duodenum. Am.J.Physiol. 204 (1963) 705-9.
- 100) BORLE, A.B., NEUMAN, W.F.
Effects of parathyroid hormone on hela cell cultures.
J. Cell. Biol. 24 (1965) 316-22.
- 101) BOROWY, Z.J.
Primary hyperparathyroidism. Can.J.Surg.12 (1969) 104.
- 102) BOYCE u. BRADSHAW.
zit. Keating F.R. J.Amer.Med.Ass. 178 (1961)

- 103) BOYD, J.D.
Development of the thyroid and parathyroid glands and the thymus. *Ann.Coll.Surg.* 7 (1950) 455-471.
- 104) BREISACHER, L.
The clinical application of some thyroid gland experiments. *J.Amer.Med.Assoc.* 40 (1903) 566.
- 105) BREWER, H.B. Jr. u. RONAN, R.
Bovine parathyroid hormone: Amino acid sequence. *Proc.Nat.Acad.Sci. (USA)* 67 (1970) 1862.
- 106) BRICKMAN, S.A., MASSRY, S.G. u. COBURN, J.W.
Changes in serum and urinary calcium during treatment with hydrochlorothiazide, studies on mechanisms. *J.Clin.Invest.* 51 (1972) 945.
- 107) BRITTON, D.C., THOMPSON, M.H., JOHNSTON, I.A. u. FLEMING, L.
Renal function following parathyroid surgery in primary hyperparathyroidism. *Lancet* II (1971) 74-5.
- 108) BROADUS, A.E., KAMINSKY, N.I., HARDMAN u. Mitarb.
Kinetic parameters and renal clearances of plasma adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate in man. *J.Clin.Invest.* 49 (1970) 2222.
- 109) BRONNER, F.
Effect of parathyroid extract on metabolism of sulphate in immature rats. *Amer.J.Physiol.* 198 (1960) 605-8.
- 110) BRONSKY, D.
Hyperparathyroidism with Albright's osteodystrophy: Case report and a proposed new classification of parathyroid disease. *J.Clin.Endocrin.* 31 (1970) 271-6.

- 111) BRONSKY, D., KUSCHNER, D.S., DUBIN, A. u. SNAPPER, I.
Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism:
Case Reports and review of the literature.
Medicine (Balt.) 37 (1958) 317.
- 111a) BUCKLE, R.M.
In Protein and polypeptide hormones, III, S. 569.
Margoulies (Hrsg) Int.Congr.Ser.161 (1969)
Excerpta Medica Amsterdam.
- 111b) BROWN, B.L. u. REITH, W.S.
A method of radio-iodination on a submicrogram scale
The preparation and stability of ^{131}I - and ^{125}I -
labelled 3-monoiodotyrosine and 3,5-diiodotyrosine of
very high specific activity
Biochim.Biophys.Acta 148 (1967) 423
- 112) BUCKLE, R.M., CARE, A.D., COOPER, C.W. u. GITELMAN, H.J.
The influence of plasma magnesium concentration on para-
thyroid secretion. Endocrinol. 42 (1968) 529.
- 113) BUCKWALTER, J.A., SOPER, R.I., DAVIES, J. u. MASON, E.E.
Postoperative hypoparathyroidism. Surg.Gynec.Obstet.101
(1955) 657.
- 114) BULGER, H.A., GAUSMANN, F.
Magnesium metabolism in hypoparathyroidism.
J. Clin. Invest. 12 (1933) 1135-42.
- 115) BURGER, R., MÜLLER, W., TOLK, J.
Untersuchungen über die Antigenkomponenten der Parathyreoidea.
Zschr.f.d.ges.expt.Med. 47 (1968) 236-45.

- 116) BURKHARDT, J.M. u. JOWSEY, J.
Parathyroid and thyroid hormones in the development of immobilization osteoporosis. *Endocrinol.* 81 (1967) 1053-62.
- 117) BURCKHARDT, P., RUEDI, B. u. MAGENANT, P.
Hyperparathyroidie primaire aggravée par une hépatite virale. *Schweiz.med.Wschr.* 102 (1972) 364-67.
- 118) BURROWS, R.B.
Variations produced in bones of growing rats by parathyroid extracts. *Am.J.Anat.* 62 (1938) 237.
- 118a) BUXTON u. Mitarbeiter
Further assessment of the venous-compression test in hyperparathyroidism. *Lancet* (1970) 498-99.
- 119) CAMERON, K.M., OGG, C.S. u. HARRISON, A.R.
Familial hyperparathyroidism. *Lancet* II (1966) 1006-7.
- 119a) CAPEN, C.C., KOESTNER, A. u. COLE, C.R.
The ultrastructure and histochemistry of normal parathyroid glands of pregnant and non-pregnant cows.
Lab.Invest. 14 (1965) 1673-90; 1809-25
- 120) CARE, A.D., KEYNES, W.M. u. DUNCAN, T.
An investigation into the parathyroid origin of calcitonin. *J.Endocr.* 34 (1966) 299.
- 121) CARE, A.D., SHERWOOD, L.M., POTTS, J.T.Jr. u. AURBACH, G.D.
Evaluation by radioimmunoassay of factors controlling the secretion of parathyroid hormone: Perfusion of the isolated parathyroid gland of the goat and sheep.

122) CARLSSON, A.

Tracer experiments of the effect of vitamin D on the skeletal metabolism of calcium and phosphorus.

Acta Physiol. Scand. 26 (1952) 212-20.

123) CARLSSON, A.

The effect of vitamin D on the absorption of inorganic phosphate. Acta Physiol. Scand. 31 (1954) 301-7.

124) CARNES, W.H., PAPPENHEIMER, A.M. u. STOERK, H.C.

Volume of parathyroid glands in relation to dietary calcium and phosphorus. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 51 (1942) 314.

125) CARONE, F.A.

Micropuncture study of renal phosphate excretion and action of parathyroid hormone. Clin.Res. 12 (1964) 249.

126) CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GEN.HOSPITAL

Case 29. New.Eng.J.Med. 268 (1963) 943.

127) CASTLEMAN, B.

Tumors of the parathyroid glands. in Atlas of tumor pathology Section IV. Fascicle 15. US Armed Forces Inst. of Path., Washington DC 1952.

128) CASTLEMAN, B. u. MALLORY, T.B.

The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. A study of 25 cases. Am.J.Path. 11 (1935) 1.

129) CASTLEMAN, B. u. MALLORY, T.B.

Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiency. Amer.J.Path. 13 (1937) 553-574.

130) CATT, K.J.

Hormonal control of calcium homeostasis.Lancet II (1970)225.

- 130a) CAUSTON, A., CHORLTON, B. u. ROSE, G.A.
An improved assay for parathyroid observing the rise
of serum calcium in thyroparathyroidectomized rats.
J.Endocrinol. 33 (1965) 1-12.
- 131) CAVE, A.J.E.
Science, Medicine and History II (1953) 217-222.
- 132) CHAKMAKJIAN, Z.H. u. BETHUNE, J.E.
Sodium sulphate treatment of hypercalcaemia.
New Engl.J.Med. 275 (1966) 862.
- 133) CHAMBERS, E.L.Jr., GORDON, G.S., GOLDMAN, L. u. REIFENSTEIN
Tests for hyperparathyroidism: tubular reabsorption of
phosphate, phosphate deprivation and calcium infusion.
J.Clin.Endocr. 16 (1956) 1507.
- 134) CHANG, H-Y.
Grafts of parathyroid and other tissues to bone.
Anat.Rec. 111 (1951) 23.
- 135) CHARBON, G.A.
s.Zit. 660
- 136) CHARBON, G.A., BRUMMER, F. u. RENEMAN, R.S.
Diuretic and vascular action of parathyroid extracts in
animals and man. Arch.int.Pharmacodyn. 1 (1968) 171.
- 137) CHASE, L.R. u. AURBACH, G.D.
Parathyroid function and the renal excretion of 3,5'-
adenylic acid. Proc.Nat.Acad.Sci.(US) 58 (1967) 518-25.
- 138) CHASE, L.R. u. AURBACH, G.D.
Renal adenyl cyclase: anatomically separate sites for
parathyroid hormone and vasopressin. Science 159 (1968)
545-47.

- 139) CHASE, L.R. u. AURBACH, G.D.
Cyclic AMP and the mechanism of action of parathyroid hormone in Zit. 660 S. 247-58.
- 140) CHASE, L.R. u. AURBACH, G.D.
Effect of parathyroid hormone on the concentration of 3', 5'-AMP in bone. Clin.Res. 17 (1969) 380.
- 141) CHASE, L.R. u. AURBACH, G.D.
The effect of parathyroid hormone on the concentration of adenosine 3', 5'-monophosphate in skeletal tissue in vitro. J.Biol.Chem. 245 (1970) 1520.
- 142) CHASE, L.R., FEDAK, S.A. u. AURBACH, G.D.
Activation of skeletal adenylcyclase by parathyroid hormone in vitro. Endocrinology 84 (1969) 761.
- 143) CHASE, L.R., MELSON, G.L. u. AURBACH, G.D.
Metabolic abnormality in pseudohypoparathyroidism - defective renal excretion of cyclic 3', 5'-AMP in response to parathyroid hormone. J.Clin.Invest. 47 (1968) 189.
- 144) CHAUSMER, A.B. u. WALLACH, S.
in 3rd. Int.Congr. of Endocrinology (Mexico) 1968 S.87
Gual (Hrsg) Excerpt.Med.Int.Congress Series 157.
- 145) CHAYKIN, L.B., FRAME, B. u. SIGLER, J.W.
Spondylitis: A clue to hypoparathyroidism.
Ann.Intern.Med. 70 (1969) 995-1000.
- 146) CHENU, J. u. MOREL, A.
Compt.rend.Soc.de biol., Par., 56 (1904) 680-2
- 147) CHRISTIANI u. FERRARI
De la nature des glandules parathyroidiennes.
Compt.rend.soc.de biol., Par., 4 (1897) 885.

148) CHRISTIE, A.C.

The parathyroid oxyphil cells.

J.Clin.Path. 20 (1967) 591.

149) CHU, L.H., MACGREGOR, R.R., HAMILTON, J.W. u. COHN, D.V.

Endocrinology 89 (1971) 102.

150) CLARK, I., BOWERS, W. u. GEOFFROY, R.

A new method for the bioassay of the calcium mobilizing fraction of parathyroid extracts.

Endocrinology 66 (1960) 527-32.

151) CLARK, J.H.

The effect of parathyroid hormone on the permeability of the lens capsule to calcium.

Am. J.Physiol. 126 (1939) 136-41.

152) COCHRAN, M. u. NORDIN, B.E.C.

Role of acidosis in renal osteomalacia

Brit.Med.J. 2 (1969) 276.

153) COFFEY, R.J., POTTER, J.F. u. CANARY, J.J.

Diagnosis and surgical control of hyperparathyroidism.

Ann.Surg. 161 (1965) 416-23.

154) COHEN, M.L. u. DONNELL, G.N.

Pseudohypoparathyroidism with hypothyroidism. A case report and review of literature.

J.Pediat. 56 (1960) 369.

154a) COHN, D.V.

Endocrinology 74 (1964) 133-7

155) COHN, D.V., BAWDON, R. u. ELLER, G.

Parathyroid hormone and kidney calcium and phosphate.

J.Biol. Chem. 242 (1967) 1253-58.

- 156) COHN, D.V., BAWDON, R.E., HAMILTON, J.W. u. NEWMAN, R.R.
Levels of pyridine nucleotide coenzymes during parathyroid hormone- induced inhibition of citrate-decarboxylation in calvaria in tissue culture. *Endocrinology* 87 (1970) 410.
- 157) COHN, D.V. u. FORSCHER, B.K.
The effect of parathyroid hormone on the oxidation of carbohydrate by bone. *Biochem.Biophys.Acta* 52 (1961) 596.
- 158) COHN, D.V. u. FORSCHER, B.K.
Effect of parathyroid extract on the oxidation in vitro of glucose and the production of $^{14}\text{CO}_2$ by bone and kidney. *Biochem.Biophys.Acta* 65 (1962) 20-26.
- 159) COHN, D.V. u. GRIFFITH, F.D.
The influence of parathyroid extract on oxidative and decarboxylative pathways in bone. *s.Zit.878 S.231-42.*
- 160) COHN, D.V., GRIFFITH, F.D. u. LEVY, R.
Parathyroid extract-induced changes in the oxidation of citrate, succinate and other organic acids by liver. *Endocrinology* 77 (1965) 683-91.
- 161) COLLIP, J.B.
The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *B.Biol.Chem.* 63 (1925) 395-438.
- 162) COLLIP, J.B., CLARKE, E.P. u. SCOTT, J.W.
The effect of a parathyroid hormone on normal animals. *J.Biol.Chem.* 63 (1925) 439.
- 163) COLLIP, J.B. u. CLARK, E.P.
Further studies on the physiological action of a parathyroid hormone. *J.Biol.Chem.* 64 (1925) 485-507.

- 164) COMIN, D.B., HINES, J.D. u. WIELAND, R.A.
Pernicious anemia and hypoparathyroidism.
J.Amer.Med.Assoc. 207 (1969) 1147.
- 165) COPE, O.
Hyperparathyroidism: Diagnosis and management.
Amer.J.Surg. 99 (1960) 394-403.
- 166) COPE, O., CULVER, P.J., MIXTER, C.J.Jr. u. NARDI, G.L.
Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism.
Ann.Surg. 145 (1957) 857.
- 167) COPE, O., KEYNES, W.M., ROTH, S.I. u. CASTLEMAN, B.
Primary chief-cell hyperplasia of the parathyroid glands:
A new entity in the surgery of hyperparathyroidism.
Ann.Surg. 148 (1958) 375.
- 168) COPP, D.H.
Calcium and phosphorus metabolism.
Amer.J.Med. 22 (1957) 275-85.
- 169) COPP, D.H.
Hormonal control of hypercalcaemia: Historic development
of the calcitonin concept. s.Zit. 878, S.73-88.
- 170) COPP, D.H. u. CAMERON, E.C.
Demonstration of a hypocalcaemic factor (Calcitonin) in
commercial parathyroid extract. Science 134 (1961) 2038.
- 171) COPP, D.H., CAMERON, E.C., CHENEY, B., DAVIDSON, A.G.F.
Evidence for calcitonin: A new hormone from the parathyroid
that lowers blood calcium.
Endocrinology 70 (1962) 638.

- 172) COPP, D.H. u. DAVIDSON, A.G.F.
Direct humoral control of parathyroid function in the
dog. *Proc.Exp.Biol.Med.* 107 (1961) 342-4.
- 173) COPP, D.H., DAVIDSON, A.G.F. u. CHENEY, B.
Evidence for a new parathyroid hormone which lowers blood
calcium. *Proc.Canad.Fed.Biol.Soc.* 4 (1961) 17.
- 174) COSTELLO, L.C., DARAGO, L.L., VAN REEN, R. u. QUESADA, M.
In vivo effect of parathyroid extract on nicotinamide
adenine nucleotide cofactor levels in kidney mitochondria.
Endocrinology 80 (1967) 542-43.
- 175) COSTELLO, L.C., STACEY, R. u. FRANKLIN, R.
Parathyroid hormone effects on soft-tissue citrate levels.
Hormon.Metabol.Res. 2 (1970) 242-5.
- 176) COSTELLO, L.C. u. WYNN, R.
Parathyroid hormone effects on calcium-stimulated respi-
ration of mitochondria. *Fed.Proc.* 27 (1968) 689.
- 177) COTLOVE, E.
Simple tail vein infusion method for renal clearance
measurements in the rat. *J.Appl.Physiol.* 16 (1961) 764.
- 178) CRAMER, S.F., SUIKER, A.P. u. COPP, D.H.
s. Zit. 877, S. 158-66.
- 179) CRAWFORD, J.D., GRIBETZ, D., DINER, W.C., HIRST, P. u.
CASTLEMAN, B.
The influence of vitamin D on parathyroid activity and the
metabolism of calcium and citrate during calcium deprivation.
Endocrinology 61 (1957) 59-71.

180) CRETIN, A.

Contribution histochimique à l'étude de la construction et de la destruction osseuse. Presse Méd. 59 (1951) 1240-42.

181) CREUTZFELD, W. u. SCHMIDT, H.

Calciphylaxiepankreatitis und Pankreatitispathogenese. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 71 (1965) 522-30.

182) CURSTON, A., CHORLTON, B. u. ROSE, G.A.

An improved assay for parathyroid hormone, observing the rise of serum calcium in thyroparathyroidectomized rats. J.Endocrinol. 33 (1965) 1-12.

183) CURTIS, G.M.

The blood supply of the human parathyroids. Surg.Gynec.Obst. 51 (1930) 805.

184) CUTLER, R.E., REISS, E. u. ACKERMAN, L.V.

Familial hyperparathyroidism: Kindred involving eleven cases with discussion of primary chief-cell hyperplasia. N.Eng.J.Med. 270 (1964) 859.

185) DACKE, C.G. u. KENNY, A.D.

An avian bioassay for parathyroid hormone. Fed.Proc. 31 (1972) Abstr. 87, S 225

186) DALE, D.C., ROTH, S.I. u. GARCIA, G.E.

Effect of calcium on parathyroid secretion. Endocrinology 77 (1965) 725-30.

187) DAVIES, B.M.A.

The extraction and estimation of human urinary parathyroid hormone. J.Endocr. 16 (1958) 369.

- 188) DAVIES, B.M.A. u. GORDON, A.H.
 Ultrafiltration of the parathyroid hormone.
 Biochem. J. 61 (1955) 646.
- 189) DAVIES, B.M.A., GORDON, A.H. u. MUSSETT, A.V.
 A plasma calcium assay for parathyroid hormone using
 parathyroidectomized rats. Physiol.(Ldn) 125 (1954)383-95.
- 189a) DAVIS, R. u. ENDERS, A.C.
 Light and electron microscope studies on the parathyroid
 glands. s.Zit. 877, S 76-92.
- 190) De DUVE, C., WATTIAUX, R. u. WIDO, M.
 Effects of fat-soluble compounds on lysosomes in vitro.
 Biochem.Pharmacol. 9 (1962) 97-116.
- 191) DEFTOS, L.J., MURRAY, T.M., POWELL, D., HABENER, J.F.,
 SINGER, F.R., MAYER, G.P. u. POTTS, J.T. Jr.
 Radioimmunoassays for parathyroid hormones and calcitonins.
 in Calcium, parathyroid hormone and the calcitonins.
 Talmage u. Munson (Hrsg), Excerpta Medica, Amsterdam
 1972, 140-151, Int.Congr.S.243
- 192) DEINEKA, G.K.
 Asymmetry in the blood calcium content as an index of
 interoception of the parathyroid glands.
 Probl.Endokrinol.Hormonoterap. 5 (4) (1959) 8-17.
- 193) DELONG, A.F. u. L'HEUREUX, M.V.
 The influence of parathyroid extract on the oxidation
 of organic acids in bone. Life Sci. 6 (1967) 2161-69.

194) DELONG, A. u. RASMUSSEN, H.

The effect of pyrophosphate on the response of the perfused rat to PTH and cyclic 3', 5' AMP.

zitiert von RASMUSSEN, A. Amer.J.Med. 50 (1971) 567.

195) DELUCA, H.E.

Recent advances in the metabolism and function of vitamin D. Fed.Proc. 28 (1969) 1678-1689.

196) DELUCA, H.E., ENGSTROM, G. u. RASMUSSEN, H.

The action of vitamin D and parathyroid hormone in vitro on calcium uptake and release by kidney mitochondria.

Proc.Nat.Acad.Sci. (US) 48 (1962) 1604-9.

197) DE MOWBRAY.

Discussion on the physiology and clinical disorders of the parathyroid glands. Proc.Roy.Soc.Med. 46 (1952) 291-301.

198) DENT, C.E.

Cortisone test for hyperparathyroidism.

B.Med.J. I (1956) 230.

199) DENT, C.E.

Some problems of hyperparathyroidism.

B.Med.J. 2 (1962) 1419-25.

200) DENT, C.E. u. WATSON, L.

The hydrocortisone test in primary and tertiary hyperparathyroidism. Lancet II (1968) 662-4.

201) DEVERDIER, C-H.

The incorporation of labelled phosphate into different compounds in the rat kidney. The effect of parathyroid extract on an in vivo system.

Acta Physiol.Scand. 39 (1957) 1-11.

202) DI GEORGE, A.M.

Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism in immunologic deficiency diseases in man. Birth Defects Original Article Series N.Y. 4 (1968) 116-21.

Good u. Bergsma (Hrsg) National Foundation Press.

203) DI GIULIO, W. u. LINDENAUER, S.M.

Use of tolonium chloride in localization of parathyroid tissue. J.Amer.Med.Assoc. 214 (1970) 2302-6.

204) DI GIULIO, W. u. MORALES, J.O.

The value of the selenomethionine Se 75 scan in preoperative localization of parathyroid adenomas.

J.Amer.Med.Assoc. 209 (1969) 1873-80.

205) DIMICH, A., BEDROSSIAN, P.B. u. WALLACH, S.

Hypoparathyroidism: Clinical observations in 34 patients.

Arch.Intern.Med. 120 (1967) 449-458.

206) DINGLE, J.T.

Studies on the mode of action of excess of Vitamin A.

Biochem.J. 79 (1961) 509-12.

207) DIXON, T.F. u. PERKINS, H.R.

Citric acid and bone metabolism.

Biochem.J. 52 (1952) 260-265.

208) DIXON, T.F. u. PERKINS, H.R.

in The biochem. and physiol. of bone (1956) 309-32

Bourne (Hrsg) Acad.Press N.Y.

209) DONERGAN, W.L. u. SPIRO, H.M.

Parathyroids and gastric secretion.

Gastroenterology 38 (1960) 750-59.

- 210) DOTY, S.B., YATES, C.W., LOTZ, W.E., KISECLESKI, W. u.
TALMAGE, R.V.
Effect of short term alpha irradiation on parathyroid
activity and osteoclast numbers.
Proc.Soc. Exptl. Biol. Med. 119 (1965) 77-81.
- 211) DOUSA, T. u. RYCHLIK, I.
The effect of PTH on adenylcyclase in rat kidney.
Biochim.Biophys.Acta 158 (1968) 484-86.
- 212) DOWDLE, E.B., SCHÄCHTER, D. u. SCHENKER, H.
Requirement for vitamin D for the active transport of
calcium by the intestine. Am.J.Physiol. 198 (1960) 269.
- 213) DRAKE, T.G., ALBRIGHT, F., BAUER, W. u. CASTLEMAN, B.
Chronic idiopathic hypoparathyroidism: Report of 6 cases
with autopsy findings in one. Ann.Intern.Med. 12 (1939) 751.
- 214) DREILING, D.A., MAZURE, P.A., COHEN, N. u. Mitarb.
New horizons in the etiology of pancreatitis: Metabolic
and endocrinologic factors.
Amer.J.Dig.Dis. 7 (1962) 112-126.
- 215) DUBÉ, W.J., GOLDSMITH, R.S., ARNAUD, S.B. u. ARNAUD, C.D.
Hyperparathyroidism secondary to long-term therapy of
Paget's disease of bone with calcitonin. s.Zit. 191, S 113.
- 216) DUBIN, A., KUSHNER, D.S., BRONSKY, D. u. PASCALE, L.R.
Hyperuricemia in hypoparathyroidism.
Metabolism 5 (1956) 703-9.
- 216a) DUBOIS u. AUB
zit. Borowy 101

216b) DUC, H.

L'hypoparathyroïde chronique primitive étude critique
des tests d'exploration fonctionnelle utilisés dans son
diagnostic. Thèse Lyon. J. Jolige 1958.

217) DUDLEY, N.E.

Methylene blue for rapid identification of the parathyroids.
B.Med. J. 3 (1971) 680-1.

218) DUFRESNE, L.R. u. GITELMAN, H.J.

A possible role of adenylyl cyclase in the regulation of
parathyroid activity by calcium. s.Zit. 191, S 202-6

219) DULCE, H.J.

Das hormonale Syndrom beim Hyperparathyreoidismus.
Urol. Int. (Basel) 19 (1965) 74-82.

220) DULCE, H.J., BAUDITZ, W. u. SIEGMUND, P.

Überprüfung der Wirkung von Parathormonpräparaten auf das
Plasmacalcium von jungen Hühnern.
Dtsch.Med.Wschr. 86 (1961) 210-11.

221) DULL, T.A. u. HENNEMAN, P.H.

Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover
in bone. N.Eng.J.Med. 268 (1963) 132-4.

222) EDELHOCH, H. u. LIPPOLDT, R.E.

Structural studies on polypeptide hormones.
J.Biol.Chem. 244 (1969) 3876.

223) EDITORIAL

Calcium and phosphate in renal failure.
B.Med. J. 2 (1971) 725.

- 224) EDMONSON, H.A. u. BERNE, C.J.
Calcium changes in acute pancreatic necrosis.
Surg.Gyn.Obst. 79 (1944) 240-4.
- 225) EGAWA, J. u. NEUMAN, W.F.
Effects of parathyroid hormone on phosphate turnover in bone and kidney. Endocrinology 72 (1963) 370-6.
- 226) EGAWA, J. u. NEUMAN, W.F.
Effect of parathyroid extract on the metabolism of radioactive phosphat in kidney. Endocrinology 74 (1964) 90-101.
- 226a) EGDAHL, R.H., CANTERBURY, J.M. u. REISS, E.
Measurement of circulating parathyroid hormone concentration before and after parathyroid surgery for adenoma or hyperplasia. Ann. Surg. 168 (1968) 714.
- 227) EGER, W.
Chirurgie der Epithelkörperchen.
Langenb's Arch.Clin.Chir. 319 (1967) 165-78.
- 228) EIPE, J., JOHNSON, S.A., KIAMKO, R.T. u. BRONSKY, D.
Hypoparathyroidism following ¹³¹I therapy for hyperthyroidism. Arch.Intern.Med. (Chicago) (1968) 270.
- 229) EISELBERG, A. Von
Über Vorkommen und Behandlung der Tetanie parathyreoopriva beim Menschen. Beitr. z. Physiol. u. Path., Festschr. Hermann Stuttgart (1908) 1.
- 230) EISENBERG, E.
in Zit. 660.
- 231) EISENSTEIN, R., PASSAVOY, M.
Actinomycin D inhibits parathyroid hormone and vitamin D activity. Proc. Soc. Exptl. Med. 117 (1964) 77-79.

232) EITINGER, L.

Hyperparatyreoidisme og psykiske forandringer
Nord.Med. 14 (1942) 1581.

233) ELIEL, L.P., CHANES, R. u. HAWRYLKO, J.

Urinary excretion of parathyroid hormone in man: effects
of calcium loads, protein-free diets, adrenal cortical
steroids and neoplastic diseases. J.Clin.Endocr.25(1965)445.

233a) ELLENBERG, A.H. u. Mitarbeiter

Surgery 51 (1962) 708-17.

234) ELLINGSON, E.D., BELL, A.W. u. HANSON, A.M.

Experiments with an active extract of parathyroid.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 21 (1924) 274.

235) ELLIOTT, J.R. u. FREEMAN, S.

Parathyroid function and the plasma citric acid and calcium
response to nephrectomy. Endocrinology 59 (1956) 181-9.

236) ELLIS, C. u. NICOLOFF, D.M.

Hyperparathyroidism and peptic ulcer disease.
Arch.Surg. 96 (1968) 114.

237) ELLSWORTH, R. u. HOWARD, J.E.

Studies on the physiology of the parathyroid glands VII:
Some responses of normal human kidneys and blood to
intravenous parathyroid extract. Bull.John Hopk.Hosp.
55 (1934) 296-308.

238) ELLSWORTH, R. u. NICHOLSON, W.M.

Further observations upon the changes on the electrolytes
of the urine following the injection of parathyroid
extract. J.Clin.Invest. 14 (1935) 823-7.

239) ELKELES, A.

Parathyroid tumour with hyperparathyroidism and co-existent gastric and duodenal ulceration. Lancet I (1953) 770.

240) EMERSON, K. u. BECKMANN, W.W.

Calcium metabolism in nephrosis. 1 A description of an abnormality in calcium metabolism in children with nephrosis. J.Clin. Invest. 24 (1945) 564.

241) ENDERLEN.

Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von Katzen und Hunden.

Mitt.a.d.Grenzgeb.d.Med.u.Chir. 3 (1898) 474.

242) ENDERLEN.

Berl. klin. Wchnschr. 37 (1900) 963.

243) ENDERLEN.

Über Schilddrüsenexstirpation bei Pflanzenfressern.

Ärzt.Verein zu Marburg, July 1900

244) ENGFELDT, B., HJERTQUIST, S.O. u. STRANDH, J.R.E.

Parathyroidal function in long term dietary experiments.

Acta Endocrinol. 15 (1954) 119-28.

245) EPSTEIN, F.H.

Calcium and the kidney. Amer. J. Med. 45 (1968) 700.

246) ERDHEIM, J.

Beitrag zur Kenntnis der branchiogen Organe des Menschen.

Wien. Klin.Wschr. 41 (1901) 974-9.

247) ERDHEIM, J.

Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Ziegler's Beitr. z. path.Anat. u. z. allg. Path. 33 (1903) 158-236.

- 248) ERDHEIM, J.
I Über Schilddrüsenaplasie. II Geschwülste des Ductus thyreoglossus. III Über einige menschliche Kiemenderivate. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 35 (1904) 366.
- 249) ERDHEIM, J.
Beiträge zur pathologischen Anatomie der menschlichen Epithelkörperchen. Zschr. f. Heilkd. 5 (1904) 1.
- 250) ERDHEIM, J.
Zur Anatomie der Kiemenderivate bei Ratten, Kaninchen und Igel. Anat. Anz. xxix (1906) 609.
- 251) ERDHEIM, J.
Tetania parathyreopriva. Mitt.a.d.Grenzgebiet d. Med. u. Chir. 16 (1906) 632-744.
- 252) ERDHEIM, J.
Über Tetania parathyreopriva. Wien.klîn.Wschr. 19(1906)716.
- 253) ERDHEIM, J.
Über Epithelkörperchenbefunde bei Osteomalacie.
B.Akad.Wiss.Wien, math.-nat.kl.Abt. III 116 (1907) 311.
- 254) ERDHEIM, J.
Über die Dentinverkalkung im Nagezahn bei der Epithelkörperchentransplantation. Frkf.Z.Pathol. 7 (1911) 395.
- 255) ESTEP, H.L., GARDNER, C.T.Jr., TAYLOR, J.P. u. Mitarb.
Phosphate excretion patterns following intravenous injection of EDTA. J.Clin.Endocr. 25 (1965) 1385.
- 256) EVANSON, J.M.
The responses to the infusion of parathyroid extract in hypocalcaemia states.

257) FACCINI, J.M.

The ultrastructure of parathyroid glands removed from patients with primary hyperparathyroidism. A report of 40 cases, including four carcinomata.

J. Path. 102 (1970) 189-99.

258) FAIRHURST, B.J.

Urinary phosphate excretion in hypoparathyroidism.

Lancet I (1963) 302, 497.

259) FANCONI, A.

Hypoparathyroidismus im Kindesalter.

Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderhkd. 28 (1969) 54-119.

260) FANG, M. u. RASMUSSEN, H.

Parathyroid hormone and mitochondrial respiration.

Endocrinology 75 (1964) 434.

261) FANG, M., RASMUSSEN, H. u. DELUCA, H.F.

The influence of parathyroid hormone upon glutamate oxidation in isolated mitochondria.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 10 (1963) 260.

262) FANTL, P. u. ROME, N.

Proc. Roy. Australasian Coll. Physicians 2 (1947) 52-55.

263) FELL, H.B. u. DINGLE, J.T.

Lysosomal protease and the degradation of cartilage matrix.

Biochem. J. 87 (1963) 403-8.

264) FELL, H.B., DINGLE, J.T. u. WEBB, M.

Studies in the mode of action of excess of Vitamin A IV.

Biochem. J. 83 (1972) 63-69.

265) FIRSCHEIN, H.E.

Parathyroid hormone and carbohydrate metabolism in bone.

Trans. N.Y. Acad. Sci. 24 (1962) 262-4.

266) FIRSCHEIN, H.E., NEUMAN, W.F., MARTIN, G.R. u. MULRYAN, B.J.

Studies on the mechanism of action of the parathyroid

hormone. Rec. Progr. Hormon. Res. 15 (1959) 427-54.

267) FISCHBACH, E.

Grundriß der Physiologie und physiologischen Chemie.

Rudolf Muller u. Steinike, München 1958.

268) FISCHER, H.

Über die Kropfexstirpation an der Tübinger Klinik.

Mitt. a. d. chir. Klin., Tübingen 1 (1884) 80.

269) FISCHER, J.A., OLDHAM, S.B., SIZEMORE, G.W. u. ARNAUD, C.D.

Calcitonin stimulation of parathyroid hormone secretion in

vitro. Hormon. Metabol. Res. 3 (1971) 223-4.

270) FITZ, T.E. u. HALLMAN, B.L.

Mental changes associated with hyperparathyroidism.

Arch. Int. Med. (Chicago) 89 (1952) 547-51.

271) FLANAGAN, B. u. NICHOLS, G. Jr.

Parathyroid inhibition of bone collagen synthesis.

Endocrinology 74 (1964) 180-86.

272) FLANAGAN, B. u. NICHOLS, G. Jr.

Metabolic studies of human bone in vitro. I Normal bone.

J. Clin. Invest. 44 (1965) 1788-94.

273) FLANAGAN, B. u. NICHOLS, G. Jr.

Metabolic studies of human bone in vitro. II. Changes in

hyperparathyroidismus. J.Clin. Invest. 44 (1965) 1795-1804.

- 274) FLEISCH, H., MAERKI, J. u. RUSSELL, R.G.G.
Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite
and its possible importance in calcium homeostasis.
Proc. Spc. Exp. Biol. Med. 122 (1966) 317.
- 275) FLEISCH, H. u. RUSSELL, R.G.G.
Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its
implications in calcium homeostasis.
Nature (London) 212 (1966) 901.
- 276) FÖLDES, I., KÓSA, C., OROSA, A. u. DOBRONYI, J.
Experimental influencing of the blood calcium level by
hypothalamus lesion.
- 277) FORSYTH, D.
The parathyroid glands in man.
Tr. Path. Soc., London 58 (1907) 154.
- 278) FORSYTH, D.
The comparative anatomy, gross and minute of the thyroid
and parathyroid glands in mammals and birds.
Quart. J. Med. (Oxford) 1 (1907-8) 150-172, 287-311.
- 279) FOURMAN, P., ROYER, P., LEVELL, M.S., MORGAN, D.B.
u. DAVIS, U.G.
Calcium Metabolism and the Bone, Philadelphia, 1968, 187.
- 280) FOURNIER, A.E., JOHNSON, W.J., TAVES, D.R., u. Mitarb.
Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during
chronic haemodialysis I Association of bone disease with
potentially etiologic factors.
J.Clin. Invest. 50 (1971) 592-8.
- 281) FOURNIER, A.E., ARNAUD, C.D., JOHNSON, W.J. u. Mitarb.
Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during
chronic hemodialysis: II Factors affecting serum immunoreac-
tive parathyroid hormone. J.Clin. Invest. 50 (1971) 599-605.

- 282) FRAME, B. u. CARTER, S.
Pseudohypoparathyroidism: Clinical picture and relation
to convulsive seizures. *Neurology* 5 (1955) 297.
- 283) FRAME, B. u. HAUBRICH, W.S.
Peptic ulcer and hyperparathyroidism.
Arch. Intern. Med. 105 (1960) 563.
- 284) FRANK, M., NATHAN, P., LAZEBNIK, J. u. DEVRIES, S.
Clinical experience with hyperparathyroidism in 60 patients.
Urol. Int. 23 (1968) 315-25.
- 285) FRANKLAND, D.M. u. WYNN, C.H.
The degradation of acid-soluble collagen by rat-liver
preparations. *Biochem. J.* 85 (1962) 276-82.
- 286) FRASER, D. u. KOOH, S.W.
Experimental parathyroid hormone deficiency produced by
injection of antibodies to bovine parathyroid hormone.
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 46 (1968) 441.
- 287) FRASER, D.R. u. KODICEK, E.
Unique biosynthesis by kidneys of a biologically active
vitamin D metabolite. *Nature (London)* 228 (1970) 764.
- 288) FRASER, P., HEALY, M., ROSE, N. u. WATSON, L.
Discriminant functions in differential diagnosis of
hypercalcaemia. *Lancet* I (1971) 1314.
- 289) FRASER, T.R.
Diagnostic procedures in bone disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 50 (1957) 21-23.
- 290) FREEMAN, S.
in *Bone as tissue* (1960) 314-29
Rodahl, Nicholson u. Brown (Hrsg) McGraw-Hill N.Y.

- 291) FRICK, A., RUMRICH, G., ULLRICH, K.J. u. LASSITER, W.E.
Microperfusion study of calcium transport in the proximal tubule of the rat kidney.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 286 (1965) 109-117.
- 292) FROHMER, R.N. u. WOLGAMOT, J.C.
Primary hyperparathyroidism: Five cases in one family.
Ann. Int. Med. 40 (1954) 765.
- 293) FUJITA, T., MORII, H., IBAYASHI, H., u. Mitarb.
Assay of parathyroid hormone in human urine using ³²P
excretion in parathyroidectomized rats.
Acta Endocr. (Kbn) 38 (1961) 321.
- 294) FUJITA, T., OHATA, M., ORIMO, M., YOSHIKAWA, M., MARUYAMA, M.
Enzymatic hydrolysis of ¹²⁵I-labelled parathyroid hormone.
Endocrinol. Japan 16 (1969) 383.
- 295) FUJITA, T., ORIMO, H., OHATA, M., YOSHIKAWA, M. u. MARUYAMA, M.
Enzymatic inactivation of parathyroid hormone by rat kidney homogenate. Endocrinology 86 (1970) 42.
- 296) FUJITA, T., ORIMO, H. u. YOSHIKAWA, M.
Parathyroid hormone-hydrolyzing enzymes in human kidney.
Endocrinol. Japan 17 (1970) 203-6.
- 297) FURSZYFER, J., GOLDSMITH, R.S. ARNAUD, C.D. u. JOHNSON, W.J.
Hyperparathyroidism in chronic renal failure.
Lancet II (1970) 511.
- 298) GABBIANI, G., TUCHWEBER, B. u. CÔTÉ, G.
Action of thyroxine in experimental parathyroid extract overdosage. Endocrinology 81 (1967) 798-802.

- 299) GAILLARD, P.J.
Parathyroid gland tissue and bone in vitro.
Exptl. Cell Res. (Suppl.) 3 (1955) 154-69.
- 300) GAILLARD, P.J.
Parathyroid gland and bone in vitro.
Develop. Biol. 1 (1959) 152-81.
- 301) GAILLARD, P.J.
s. Zit. 877, S. 20-45.
- 302) GAILLARD, P.J.
s. Zit. 878, S. 145-52.
- 303) GAILLARD, P.J.
The physiology and biochemistry of parathyroid function.
s. Zit. 660,
- 304) GAILLARD, P.J.
Bone culture studies with thyrocalcitonin.
Proc. Kon.Nederl.Akad.Wet.(biol.Med.) 70 (1967) 309.
- 305) GALANTE, L., MACAULEY, S., COLSTON, S. u. MACINTYRE, I.
Effect of parathyroid extract on vitamin D metabolism.
Lancet I (1972) 985.
- 306) GALASKO, C.S.B. u. BURN, J.I.
Hypercalcaemia in patients with advanced mammary cancer.
B. Med. J. 5774 (1971) 573-7.
- 307) GALLAGHER, J.C. u. NORDIN, B.E.C.
Treatment with oestrogens of primary hyperparathyroidism
in post-menopausal women. Lancet I (1972) 503-7.
- 308) GANZONI, A.
Hypercalcämiesyndrom. Schweiz.med.Wschr. 94 (1964) 885.

- 309) GANZONI, A. u. SIEGENTHALTER, W.
Klinische und pathogenetische Aspekte der Hypercalcämie.
Dtsch.Arch.klin.Med. 209 (1964) 219.
- 310) GEIS.
The parathyroid glands. Ann. Surg. (Phila.) 67 (1908) 523.
- 311) GEKLE, D.
Der Einfluß von Parahormon auf die Nierenfunktion.
Pflügers Arch. 323 (1971) 96-120.
- 311a) GENUTH, S.M., VERTÉS, V. u. LEONARDS, J.R.
Oral calcium absorption in patients with renal failure
treated by chronic hemodialysis. Metabolism 18 (1969) 124.
- 312) GETZOWA, S.
Über die Glandula parathyreoidea, intrathyreoideale
Zellhäufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers.
Virchow's Arch. f. path.Anat. usw.(Berlin) 188 (1907) 181.
- 313) GILL, J.R., BELL, N.H. u. BARTTER, F.C.
Effect of parathyroid extract on magnesium excretion in man.
J. appl. Physiol. 22 (1967) 136.
- 314) GILMOUR, J.R.
The normal histology of the parathyroid glands.
J. Path. Bact. 48 (1939) 187.
- 315) GILMOUR, J.R.
in The parathyroid glands and skeleton in renal disease
Oxford (1947) 157.
- 316) GILMOUR, J.R. u. MARTIN, W.J.
The weight of the parathyroid glands.
J. Path. Bact. 44 (1937) 431.

- 317) GITELMAN, H.J., KUKOLJ, S. u. WELT, L.G.
The influence of the parathyroid glands in the hypercalcemia of experimental magnesium depletion in the rat.
J. Clin. Invest. 47 (1968) 118-26.
- 318) GITELMAN, H.J., KUKOLJ, S. u. WELT, L.G.
Inhibition of parathyroid glands by hypermagnesemia.
Am. J. Physiol. 215 (1968) 483-85.
- 319) GLEASON, D.C. u. POCHEN, E.J.
The diagnosis of hyperparathyroidism.
Radiol. Clin. N. Amer. 5 (1967) 277-87.
- 320) GLEY, E.
Sur les fonctions de la glande thyroide chez le lapin et chez le chien. Compt.rend. Soc. de Biol.Paris 3 (1891) 83.
- 321) GLEY, E.
Bemerkungen über die Funktion der Schilddrüse und ihrer Nebendrüsen. Arch.f.d.ges.Physiol. (Bonn) 66 (1897) 308.
- 322) GLOCK, G.E. u. MCLEAN, P.
Levels of oxidized and reduced diphosphopyridine nucleotide and triphosphopyridine nucleotide in animal tissues.
- 323) GOLDBERG, M., AGUS, Z.S., PUSCHETT, J.B. u. SENESKY, D.
Mode of phosphaturic action of parathyroid hormone: Micropuncture studies. s. Zit. 191, S 273-283.
- 324) GOLDEN, A., CANARY, J. u. KERWIN, D.M.
Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the parathyroid glands. Amer.J.Med. 38 (1965) 562.
- 325) GOLDHABER, P.
Oxygen-dependent bone resorption in tissue culture.
s. Zit. 877, S 243-54.

- 326) GOLDBABER, P.
Bone-resorption factors, cofactors and giant vacuole osteoclasts in tissue culture. s.Zit. 878, S. 153-69.
- 327) GOLDMAN, L. u. SMYTH, F.S.
Ann. Surg. 104 (1936) 971.
- 328) GOLDSMITH, R.S.
Hyperparathyroidism. N.Eng.J.Med. 281 (1969) 367.
- 329) GOLDSMITH, R.S. u. INGBAR, S.H.
Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies. N.Eng. J.Med. 274 (1966) 1.
- 330) GOLDSMITH, R.S., MASON, A.D.Jr., HALL, W.H. u. POWERS, J.F.
A rapid calcium infusion test for hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Met. 22 (1962) 741.
- 331) GOLDSMITH, R.S., ZALME, E. u. WEINSTEIN, A.S.
Clinical experience with primary hyperparathyroidism: Evaluation of treatment. Acta Endocr. 52 (1966) 221.
- 332) GORDON, G.S., EISENBERG, E., LOKEN, H.F., GARDNER, B. u. HAYASHIDA.
Clinical endocrinology of parathyroid hormone excess. Rec.Prog.in Horm. Res. 18 (1962) 297-336.
- 333) GORDON, L., GOLDMAN, G.S. u. CHAMBERS, E.L.Jr.
Changing diagnostic criteria for hyperparathyroidism. Ann. Surg. 146 (1957) 407-414.
- 334) GORODISCHER, R., ACETO, T.Jr. u. TERPLAN, K.
Congenital familial hypoparathyroidism. Amer.J. Dis. Child 119 (1970) 74-8.

- 335) GOSSMANN, H.H., BALTZER, G. u. HELMS, H.
Calciumstoffwechsel bei chronischer Niereninsuffizienz.
Klin. Wschr. 46 (1968) 497-503.
- 336) GOUGH, M.H., SMITH, R. u. BISHOP, M.C.
Parathyroidectomy for symptomless hyperparathyroidism:
A surgical dilemma. Lancet I (1971) 1178.
- 337) GRABER, A.L. u. JACOBS, K.
Familial hyperparathyroidism. J.Amer.Med.Assoc. 204(1968)542.
- 338) GRAY, C.H.
Klinische Biochemie, Thieme Verlag (1967) 102-3.
- 339) GREENBERG, D.M. u. TUFTS, E.V.
The nature of magnesium tetany.
Am. J. Physiol. 121 (1938) 416-23.
- 340) GREENWALD, I.
The effect of parathyroidectomy upon metabolism.
Am. J. Physiol. 28 (1911) 103.
- 341) GREENWALD, I. u. GROSS, J.
The effects of the administration of a potent parathyroid
extract upon the excretion of nitrogen, phosphorus, calcium
and magnesium with some remarks on the solubility of calcium
phosphate in serum and on the pathogenesis of tetany.
J.Biol. Chem. 66 (1925) 217-227.(Arbeit von 1911 zitiert).
- 342) GREEP, R.O.
in The hormones I (7) (1948) 255-99.
Acad.Press. N.Y.

343) GROLLMAN, A.

The role of the kidney in the parathyroid control of the blood calcium as determined by studies on the nephrectomized dog. *Endocrinology* 55 (1954) 166-72.

344) GROSCHUFF, K.

Bemerkungen zu der vorläufigen Mitteilung von Jacoby: Über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse und der Carotidendrüse. *Anat.-Anz.(Jena)* 12 (1896) 497-512.

345) GROSSMANN, I. u. HERLBAUER, R.

Zur Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica. *Radiol. diagnost.* 6 (1969) 673-88.

346) GIUDOTTI, G.

The action of carboxypeptidases A and B on the separated alpha and beta chains of normal adult human hemoglobin. *Biochim. Biophys. Acta* 42 (1960) 177-79.

347) GULEKE

Experimentelle Untersuchungen über Tetanie. *Arch. klin. Chir.* 94 (1911) 496-532.

348) HAAS, H.G.

Der heutige Stand der Diagnose des Hyperparathyreoidismus *Praxis* 52 (1963) 140.

349) HAAS, H.G.

Knochenstoffwechsel und Parathyreoidiaerkrankungen. Thieme Verlag, Stuttgart 1966.

350) HAAS, H.G., AFFOLTER, H. u. DUNACH, U.C.

Evidence for a calcitonin effect in man. *Acta Endocr. (Kbn)* 48 (1965) 132.

- 351) HAAS, H.G. u. DAMBACHER, M.A.
Calcitonin in hypercalcaemia. Lancet II (1968) 217.
- 352) HAFF, R.C., BLACK, W.C. u. BALLINGER, W.F. II
Primary hyperparathyroidism: Changing clinical, surgical
and pathological aspects. Ann.Surg. 171 (1970) 85-92.
- 353) HALL, E.M. u. CHAFFIN, L.
Malignant tumors of the parathyroid glands.
Western. J. Surg. 42 (1934) 578.
- 354) HALL, E.M. u. CHAFFIN, L.
Final report of a case of malignant adenoms of the para-
thyroid glands. Western J.Surg. 48 (1940) 685.
- 355) HALSTEAD, W.S.
Report of a dog maintained in a good health by a para-
thyroid autograft approx. 1/4 th. of a millimeter in diame-
ter, and comments upon the developement of the operation
for Grave's disease as influenced by the results of experi-
ments on animals. J.Exper. Med. (NY) 15 (1912) 205-15.
- 356) HALSTEAD, W.S. u. EVANS, H.M.
The parathyroid glands. Their blood supply and their pre-
servation in operation upon the thyroid gland.
Ann. Surg. (Phila) 46 (1907) 489-506.
- 357) HAM, A.W.
in Histology. Lippicott, Philadelphia, Penns. (1957) 720.
- 358) HAMILTON, J.W. u. COHN, D.V.
Studies on the biosynthesis in vitro of parathyroid hormone.
J. Biol. Chem. 244 (1969) 5421-9.

- 359) HAMILTON, J.W., MACGREGOR, R.R., CHU, L.H. u. COHN, D.V.
Characterization of a new hypercalcemic peptide from
parathyroid gland: A possible precursor of parathyroid
hormone. Fed. Proceed. 31 (2) 1972.
- 360) HAMILTON, J.W., SPIERTO, F.W., MACGREGOR, R.R. u. COHN, D.V.
Studies on the biosynthesis in vitro of parathyroid hormone
II The effect of calcium and magnesium on synthesis of PTH
isolated from bovine parathyroid tissue and incubation
medium. J. Biol. Chem. 246 (1971) 3224-33.
- 361) HAMPERL, I.H.
Onkocyten and Onkocytome. Virchow Arch.(Path.Anat.)355
(1962) 452.
- 362) HAMPERS, C.L., KATZ, A.I., WILSON, R.E. u. MERRILL, J.P.
Calcium metabolism and osteodystrophy after renal trans-
plantation. Arch. Intern.Med. (Chicago) 124 (1969) 282.
- 363) HANCOX, N.
The Osteoclast. The biochem. and physiol. of bone.
Bourne (Hrsg) Acad.Press (1956) 213-50.
- 364) HANNO, H.A. u. WEISS, D.I.
Hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism and pseudo-
pseudohypoparathyroidism. Arch. Ophthalmol. 65 (1961) 238.
- 365) HANNON, R.R., SHORR, E., MCCLELLAN, W.S. u. DUBOIS, E.F.
A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with
evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies:
Metabolic study 1. J. Clin. Invest. 8 (1930) 215.
- 365a) HANSON, A.M.
An elementary chemical study of the parathyroid glands
of cattle. Mil. Surgeon 52 (1923) 280-4.

365b) HANSON, A.M.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 22 (1925) 560.

366) HANSSLER, H.

Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Nebenschilddrüse bei diätetisch erzeugter Rachitis und Tetanie.

Z. Ges. Exptl. Med. 123 (1954) 91-100.

367) HARGIS, G.K., YAKULIS, V.J., WILLIAMS, G.A. u. WHITE, A.A.

Proc.Soc. Exptl. Biol. Med. 117 (1964) 836-39.

368) HARRIS, E.D.Jr. u. SJOERDSMA, A.

Effect of parathyroid extract on collagen metabolism.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 26 (1966) 358-9.

369) HARRISON, A.R.

The diagnosis of primary hyperparathyroidism in cases of renal lithiasis. Brit. J. Urol. 32 (1960) 383.

370) HARRISON, H.C., HARRISON, H.E. u. PARK, E.A.

Vitamin D and citrate metabolism: Inhibition of vitamin D effect by cortisol. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 96 (1957) 768.

371) HARRISON, H.C., HARRISON, H.E. u. PARK, E.A.

Vitamin D and citrate metabolism: Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus. Amer. J. Physiol. 192 (1958) 432-36.

372) HARRISON, H.E.

Interrelation of citrate and calcium metabolism.

Am.J. Med. 20 (1956) 1-3.

373) HARRISON, H.E.

Intestinal transport of phosphate: Action of Vitamin D₃, calcium and potassium. Am.J.Physiol. 201 (1961) 1007-12.

- 374) HARRISON, H.E. u. HARRISON, H.C.
Renal excretion of inorganic phosphate in relation to
action of vitamin D and parathyroid hormone.
J. Clin. Invest. 20 (1941) 46.
- 375) HARRISON, H.E. u. HARRISON, H.C.
The interaction of vitamin D and parathyroid hormone on
calcium, phosphorus and magnesium homeostasis.
Metab. Clin. Exptl. 13 (1964) 952-58.
- 376) HARRISON, M. u. FRASER, R.
The parathyroid glands and calcium deficiency in the rat.
J. Endocrinol. 21 (1960) 207-11.
- 377) HARRISON, R.J.
Man the peculiar animal. Penguin A 412 (1958) 252.
- 378) HASTINGS, A.B. u. HUGGINS, C.B.
Experimental hypocalcaemia. Proc. Soc. Exptl. Biol.
Med. 20 (1933) 458.
- 379) HAWKER, C.D., GLASS, J.D. u. RASMUSSEN, H.
Further studies on the isolation and characterization of
parathyroid polypeptides. Biochemistry 5 (1966) 344-52.
- 380) HEANEY, R.P.
A unified concept of osteoporosis.
Amer. J. Med. 39 (1965) 877-80.
- 381) HEATON, F.W.
The parathyroid glands and magnesium metabolism in the rat.
Clin. Sci. 28 (1965) 543.

382) HEERSCHE, J.N.M.

The actions of parathyroid hormone and thyrocalcitonin on bone demineralisation and on resorption of bone collagen. Calc. Tiss. Res. 2 Suppl. (1968) 80.

383) HEERSCHE, J.N.M.

Resorption of bone-collagen under the influence of parathyroid hormone and thyrocalcitonin.

Proc. Kon. Ned. Akad. Wet. (Biol.Med.) C 71 (1968) 80-4.

384) HEERSCHE, J.N.M. u. AURBACH, G.D.

Mode of action of dibutylcyclic AMP on bone. in Calc. Tissue (1971) 12.

385) HEIMANN, P., NILSSON, O. u. ROSENGREN, K.

Preoperative marking of the parathyroid glands with silver-clips. Acta Chir. Scand. 137 (1971) 217-9.

386) HEINEMANN, G. u. FEDERLIN, K.

Methods for the production of antibodies against low-molecular proteohormones. in Immunological methods in Endocrinology. Symposium Ulm 1970. Thieme Verlag. Stuttgart.

387) HEKKELMANN, J.W.

Bone metabolism and the action of parathyroid extract - an enzymological approach. Ph.D. Thesis (1963).

388) HEKKELMANN, J.W.

Enzymological studies on the influence of parathyroid extract on bone metabolism. s. Zit. 878, S 221-9.

389) HEKKELMAN, J.W. u. HERRMANN-ERLEE, M-P.M.

in Zit. 660, S. 273.

- 390) HELLER, M., MCLEAN, F.C. u. BLOOM, W.
Cellular transformations in mammalian bone induced by
parathyroid extract. *Am. J. Anat.* 87 (1950) 315-39.
- 391) HELLMAN, D.E., AU, W.Y.W. u. BARTTER, F.C.
Evidence for a direct effect of parathyroid hormone on
urinary acidification.
Am. J. Physiol. 209 (1965) 643-50.
- 392) HELLSTRÖM, J.
Clinical experiences of twenty-one cases of hyperpara-
thyroidism with special reference to the prognosis following
parathyroidectomy. *Acta Chir. Scand.* 100 (1950) 391.
- 393) HELLSTRÖM, J.
Primary hyperparathyroidism: Observations in a series of
50 cases. *Acta endocrinol.* 16 (1954) 30.
- 394) HELLSTRÖM, J.
Hyperparathyroidism and gastroduodenal ulcer.
Acta Chir. Scand. 116 (1958/1959) 207.
- 395) HELLSTRÖM, J.
Reminiscence: Observations on hyperparathyroidism.
Rev. Surg. 22 (1965) 381-96.
- 396) HELLSTRÖM, J., BIRKE, G. u. EDVALL, C.A.
Hypertension in hyperparathyroidism. *Brit.J.Urol.* 30
(1958) 13.
- 397) HELLSTRÖM, J. u. IVEMARK, B.I.
Primary hyperparathyroidism: Clinical and structural
findings in 138 cases. *Acta Chir. Scand.* 294 (1962) Suppl.

398) HENKIN, R.I.

Impairment of olfactor and of the tastes of sour and bitter in pseudohypoparathyroidism.

J. Clin. Endocr. 28 (1968) 624-8.

399) HENNEMAN, P.H.

Medical grand rounds. Georgetown University hospital.

Washington, DC 7.2.1961.

400) HENNING, H.V. u. HESCH, R-D.

Pathogenetische und therapeutische Probleme der renalen Osteopathie. Wissenschaftl.Informat.Fresenius 3 (1971)Supp.

401) HEPP, K.D., MENAHAN, L.A., WIELAND, O. u. WILLIAMS, R.B.

Studies on the action of insulin in isolated adipose tissue cells II 3', 5'-nucleotide phosphodiesterase and antilipolysis.

Biochim. Biophys. Acta 184 (1969) 554.

401a) HERBERT, V., LAU, K-S., GOTTLIEB, C.W. u. BLEICHER, S.J.

Coated charcoal immunoassay of insulin.

J. Clin. Endocr. Metab. 25 (1965) 1375.

402) HERNANDEZ, T. u. COULSON, R.A.

Renal clearance in the alligator.

Fed. Proceed. 15 (1956) 91.

403) HERRMANN-ERLEE, M.P.M.

The in vitro effect of parathyroid extract on the amount of NADP in embryonic mouse calvaria.

Biochim. Biophys. Res. Commun. 23 (1966) 1-4.

404) HERRMANN-ERLEE, M.P.M.

A parathyroid hormone-like action of dibutyl cyclic AMP on explanted embryonic mouse radius.

Proceed. 8.Europ.Symp. Jerusalem, in Calcified Tiss.

(1971) 10-12. Menczell u. Harell (Hrsg) Acad.Press.N.Y.

405) HERRMANN-ERLEE, M.P.M.

The effect of parathyroid extract and dibutylr cyclic AMP
on NAD and NADP levels in embryonic mouse calvarium explants.
Proc. Kon. Ned. Akad. 74 (1971) 239-76.

406) HESCH, R-D., HENNING, H.V., GERLACH, W. u. SCHELER, F.

Studies on the intestinal ⁴⁷Ca-absorption in normal persons
and patients undergoing peritoneal dialysis, hemodialysis
and vitamin D treatment.

Proc. of the E.D.T.A. Vol VII (1970) 118-Pitman.

407) HESCH, R-D., HENNING, H.V., GERLACH, W. u. SCHELER, F.

Früherkennung von Störungen der intestinalen Calcium-
absorption bei Niereninsuffizienz.

Klin. Wschr. 49 (1971) 115.

408) HESCH, R-D., HUFNER, M., PASCHEN, K. u. VON ZUR MUHLEN, A.

Acute therapy of hypercalcaemic hyperparathyroidism with
calcitonin. Deutsch.Med.Wschr. 96 (1971) 764-5.

409) HEUCK, F.

in 14. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinol. Heidelberg 1968
Springer Verlag (1968) 26-44.

410) HEY, D. u. SCHULTIS, K.

Therapeutisches Vorgehen beim primären und sekundären
Hyperparathyreoidismus sowie beim Hyperkalzämiesyndrom.
Med. Welt. 48 (1969) 2655-7.

411) HEYMAN, A.M., LOMBARDO, L.J.Jr. u. REYNOLDS, T.B.

The diagnosis of parathyroid adenomas.

Western. J. Surgery. Obstet. Gynec. 67 (1959) 216.

412) HIATT, H.H. u. THOMPSON, D.D.

Some effects of intravenously administered calcium on
inorganic phosphate metabolism. J.Clin.Invest. 36(1957)557-65.

- 412a) HILLEGAS, J. u. EVANS, W.E.
Hyperparathyroidism. A review of 45 cases.
Wisconsin Med. J. 70 (1971) 89-92.
- 413) HILLMAN, D.A., SCRIVER, C.R., PEDVIS, S. u. SCHRAGOVITCH, I.
Neonatal familial primary hyperparathyroidism.
New Eng. J. Med. 270 (1964) 483.
- 414) HIRSCH, P.F., MUNSON, P.L.
The phosphaturic response of thyroparathyroidectomized dogs to the administration of parathyroid hormone by unilateral arterial infusion.
Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 248 (1964) 319-30.
- 415) HIRSON, C.
Management of symptomless hyperparathyroidism.
Lancet I (1971) 1293.
- 416) HJORT, A.M., ROBINSON, S.C. u. TENDICK, F.H.
An extract obtained from the external bovine parathyroid glands capable of inducing hypercalcaemia in normal and thyreoparathyroprivic dogs.
J. Biol. Chem. 65 (1925) 117.
- 417) HOAR, C.S. u. GORLIN, R.
Hyperparathyroidism and acute pancreatitis.
New Eng. J. Med. 258 (1958) 1052.
- 418) HODGKINSON, A.
Biochemical aspects of primary hyperparathyroidism: An analysis of 50 cases. Clin. Sci. 25 (1963) 231-242.
- 419) HODGKINSON, A. u. EDWARDS, N.A.
Total and ultrafiltrable serum calcium in primary hyperparathyroidism.

- 420) HOFERT, J., GORSKI, J., MUELLER, G.C. u. BOOTWELL, R.K.
Arch. Biochem. Biophys. 97 (1962) 134-7.
- 421) HOFFHEINZ, S.
Über Vergrößerungen der E.K. bei Osteitis fibrosa.
Virchows Arch. 256 (1925) 705.
- 422) HOLMES, E.C., MORTON, D.L. u. KETCHAM, A.S.
Parathyroid carcinoma: A collective review.
Ann. Surg. 169 (1969) 631-40.
- 423) HONIG, C.R. u. RABINOVITZ, M.
Actinomycin D: Inhibition of protein synthesis unrelated
to effect on template RNA synthesis.
Science 149 (1965) 1504-6.
- 424) HORSLEY, V.
Die Funktion der Schilddrüse.
Internat. Beitr. z. wissenschaftl. Med. 1 (1891)
- 425) HOSSAIN, M., SMITH, D.A. u. NORDIN, B.E.C.
Parathyroid activity and postmenopausal osteoporosis.
Lancet I (1970) 809-11.
- 426) HORWITH, M., RICH, C., THOMPSON, D.D. u. RASMUSSEN, H.
s. Zit. 877, S. 415-21.
- 427) HOWARD, J.E., HOPKINS, T.R. u. CONNOR, T.B.
The use of intravenous calcium as a measure of activity
of the parathyroid glands.
Trans. Ass. Amer. Phycns. 15 (1952) 351.
- 428) HOWARD, J.E., HOPKINS, T.R. u. CONNOR, T.B.
Physiologic responses to intravenous injection of calcium
salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid
persons. J. Clin. Endocr. 13 (1953) 1.

- 429) HUBERTUS, H. u. LOEWE, U.
Tertiärer renaler Hyperparathyreoidismus: Parathyreoid-
ektomie und Vitamin D-Behandlung.
Med. Klin. 67 (1972) 303.
- 430) HÜFNER, M. u. HESCH, R-D.
Persönliche Mitteilung.
- 431) HURVITZ, R.J., HURVITZ, J.S. u. MORGENSTENSTERN, L.
In vivo staining of the parathyroid glands and the pancr.
Arch. Surg. 95 (1967) 274-7.
- 432) HURVITZ, R.J., PERZUK, S.L. u. MORGENSTENSTERN, L.
In vivo staining of the parathyroid glands.
Arch. Surg. 97 (1968) 722.
- 433) HUTCHIN, P., KESSNER, D.M.
Neonatal tetany. Diagnostic lead to hyperparathyroidism
in the mother. Ann. Intern. Med. 61, (1964) 1109.
- 434) HYDE, R.D., JONES, R.V., MCSWINEY, R.R. u. PRUNTY, F.T.G.
Investigation of hyperparathyroidism in the absence of
bone disease. Lancet I (1960) 250.
- 435) ITO, Y., TSURUFUGI, S. u. SHIKITA, M.
Acute effect of parathyroidectomy on renal tubular re-
absorption of phosphorus in rats.
Endocrinol. Japan 8 (1961) 68-70.
- 436) IWANOWSKA, J., DEPTULA, S. u. SMEYK, W.
Parathormon I Jego Współdziałanie z witamina.
Acta Physiol. Polon. 7 (1956) 185-96.
- 437) JACKSON, C.E.
Hereditary hyperparathyroidism associated with recurrent
pancreatitis. Ann. Int. Med. 49 (1958) 829.

- 438) JAFFE, H.L.
Hyperparathyroidism (Recklinghausen's disease of the bone)
Archs. Path. 16 (1933) 63.
- 439) JASANI, C., NORDIN, B.E.C., SMITH, D.A. u. SWANSON, I.
Spinal osteoporosis and the menopause.
Proc. Roy. Soc. Med. 58 (1965) 441.
- 440) JASTAK, J.T., MORRISON, A.B. u. RAISZ, L.G.
Effects of renal insufficiency on the parathyroid gland
and calcium homeostasis. Am. J. Physiol. 215 (1968) 84-9.
- 441) JAWORSKI, Z.F., BROWN, E.M., FEDORUK, S. u. SEITZ, H.
A method for the study of calcium absorption by the human
gut using a standard dose pf calcium⁴⁷.
N. Eng. J. Med. 269 (1963) 1103-1111.
- 442) JEANDELIZE. zitiert von POOL (1903)
Insufficance thyreoidienne et parathyreoidienne.
Ann. Surg. (Phila) 46 (1907) 507-540.
- 443) JESSERER, H.
in Handbuch der Inneren Medizin. Schwiegk (Hrsg) (1968) 909.
- 444) JOHNSON, C.C.Jr., DEISS, W.P.Jr. u. FRENCH, R.S.
Effects of changes in parathyroid status and calcium
equilibrium on bone matrix metabolism. Proc. Soc. Exptl.
Biol. Med. 118 (1965) 551-4.
- 445) JOHNSTON, C.C.Jr., DEISS, W.P.Jr. u. MINER, E.B.
Bone matrix biosynthesis in vitro II Effects of para-
thyroid hormone. J. Biol. Chem. 237 (1962) 3560-65.
- 446) JOHNSON, J.W., HATTNER, R.S., HAMPERS, C.L. u. Mitarb.
Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure.
J. Amer. Med. Assoc. 215 (1971) 478-80.

- 447) JOHNSON, J.W., WACHMAN, A., KATZ, A.I., u. Mitarb.
The effect of subtotal parathyroidectomy and renal transplantation on mineral balance and secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure.
Metabolism 20 (1971) 487-500.
- 448) JOHNSON, J.W., WACHMAN, KATZ, A.L. u. Mitarb.
Calcium metabolism after subtotal parathyroidectomy in chronic renal failure.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 15 (1969) 333.
- 449) JOHNSON, R.D. u. CONN, J.W.
Hyperparathyroidism with a prolonged period of normocalcemia. J. Amer. Med. Assoc. 210 (1969) 2063-66.
- 450) JONES, G.P.
Tri o Arloeswyr Middygol America.
Y Genhinen 86-94 (1955).
- 451) JONES, K.H. u. FOURMAN, P.
Edetic-acid test of parathyroid insufficiency.
Lancet II (1963) 119-121.
- 452) JOWSEY, J., JOHNSON, W.J., TAVES, D.R. u. KELLY, P.J.
Effects of dialysate calcium and fluoride on bone disease during regular haemodialysis.
J. Lab. Clin. Med. 79 (1972) 204-14.
- 453) JOWSEY, J. u. RAISZ, L.
Experimental osteoporosis and parathyroid activity.
Endocrinology 82 (1968) 384.
- 454) JUBIZ, W., CANTERBURY, J.M., REISS, E. u. TYLER, F.H.
Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: Correlation with serum calcium, phosphate albumin and growth hormone levels. J.Clin.Invest. 51 (1972) 2040-6.

- 455) KAHIL, M., ORMAN, B., GYORKEY, F. u. BROWN, H.
Hypercalcemia - experience with phosphate and sulfate therapy. J. Amer. Med. Assoc. 201 (1967) 95-8.
- 456) KAISER, W. u. PONSOLD, W.
Über die Möglichkeit zur Diagnose der relativen Nebenschilddrüseninsuffizienz durch Infusion von Aethylen-diamintetracetat. Klin. Wschr. 37 (1959) 1183-5.
- 457) KALU, D.N., PENNOCK, J., DOYLE, F.H. u. FOSTER, G.V.
Parathyroid hormone and experimental osteosclerosis. Lancet I (1970) 1363-6.
- 458) KAMMERMAN, S. u. CAUFIELD, R.E.
Effect of porcine calcitonin on hypercalcaemia in man. J. Clin. Endocr. 31 (1970) 70.
- 459) KARCHER, H.
Der Hyperparathyreoidismus unter besondere Berücksichtigung der Ostitis fibrosa generalisata (Recklinghausen).
Ergebn. Chir. Orthop. 41 (1958) 92-144.
- 460) KARLSSON, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
- 461) KATZ, A.I., HAMPERS, C.L. u. MERRILL, J.P.
Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure: Analysis of 195 patients with observations on the effects of chronic dialysis, kidney transplantation and subtotal parathyroidectomy.
Medecine 48 (1969) 333-74.
- 462) KATZ, A.I., HAMPERS, C.L., WILSON, R.E., BERNSTEIN, D.S. u. Mitar.
The place of sub-total parathyroidectomy in the management of patients with chronic renal failure.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 14 (1968) 376.

- 463) KATZ, F.H. u. KAPPAS, A.
Influence of oestradiol and oestriol on urinary excretion of hydroxyprolin in man. J.Lab. Clin.Med. 71 (1968)65-74.
- 464) KAUFMAN, E.J., GLIMCHER, M.J., MECHANIC, G.L. u. GOLDBERGER, P.
Collagenolytic activity during active bone resorption in tissue culture. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 120(1965)632.
- 465) KEATING, F.R.Jr.
Diagnosis of primary hyperparathyroidism.
J. Amer. Med. Assoc. 178 (1961) 547-855.
- 466) KEATING, F.R.Jr.
The clinical problem of primary hyperparathyroidism.
Med. Clin. N. Amer. 54 (1970) 511-529.
- 467) KEATING, F.R.Jr., JONES, J.D. u. ELVEBACK, L.R.
Distribution of calcium and phosphorus values in unselected ambulatory patients. J.Lab. Clin. Med. 74 (1969) 507-14.
- 468) KEAVENY, T.V. u. FITZGERALD, P.A.
Selective parathyroid staining. Lancet II (1968) 284.
- 469) KEAVENY, T.V., FITZGERALD, P.A. u. MCMULLINS, J.P.
Selective parathyroid and pancreas staining.
Brit. J. Surgery 56 (1969) 595.
- 470) KEISER, H.R., GILL, J.R.Jr., SJOERDSMA, A. u. BARTTER, F.C.
Relation between urinary hydroxyproline and parathyroid function. J. Clin. Invest. 43 (1964) 1073-82.
- 471) KEMPER, B., HABENER, J.F., POTTS, J.T.Jr. u. RICH, A.
Identification of a bio-synthetic precursor to parathyroid-hormone. Fed. Proceed. 31 (2) (1972) 498.
- 472) KENNY, A.D., DRASKOCZY, P.R. u. GOLDBERGER, P.
Citric acid production by resorbing bone in tissue culture.
Amer. J. Physiol. 197 (1959) 502-10.

- 473) KEUTMANN, H.T., DAWSON, B.F., AURBACH, G.D. u. POTTS, J.T. Jr.
Isolation and characterization of bovine parathyroid iso-
hormone. *Biochemistry* 10 (1971) 2779.
- 474) KEUTMANN, H.T., DAWSON, B.F., AURBACH, G.D. u. POTTS, J.T. Jr.
A biologically active N-terminal fragment of bovine para-
thyroid hormone. *Biochemistry (Wash.)* 1971 submitted for
publication.
- 475) KHOO, E.C. u. KOWALEWSKI, K.
Effect of actinomycin D on calcium homeostasis.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 119 (1965) 946-8.
- 476) KHOO, E.C. u. KOWALEWSKI, K.
The hypocalcemic effect of actinomycin D.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 160 (1966) 96-8.
- 477) KIM, D., BELL, N.H., BUNDESEN, W., PUTONG, P. u. Mitarb.
Renal osteodystrophy in course of periodic dialysis for
chronic uremia.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 14 (1968) 367.
- 478) KISHI, K.
Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.
Virchows Arch. f. path. Anat. (Berlin) 176 (1904) 260-313.
- 479) KLEEMAN, C.R., BERNSTEIN, D., ROCHNEY, R. u. MITARB.
Studies on the renal clearance of diffusible calcium and
the role of the parathyroid glands in its regulation.
Yale. J. Biol. Med. 34 (1961) 1-30.
- 480) KLINKE, K.
Nephrose und Tetanie. *Jb. Kinderh.* 123 (1929) 300.

- 481) KLOPPER, P.J. u. MOES, R.E.
 Demonstration of the parathyroids during surgery in dogs,
 with preliminary report of results in some cases.
 Surgery 59 (1966) 1101.
- 482) KOHLER, H. u. PECHET, M.M.
 The interrelationship of protein synthesis and hormone
 action. J. Clin. Invest. 44 (1965) 1064.
- 483) KOHLER, H.F. u. PECHET, M.M.
 The inhibition of bone resorption by thyrocalcitonin.
 J. Clin. Invest. 45 (1966) 1033.
- 484) KOHN, A.
 Studien über die Schilddrüse.
 Arch. f. mikr. Anat. (Bonn) 44 (1895) 366.
- 485) KOLB, F.O. u. STEINBACH, H.L.
 Pseudohypoparathyroidism with secondary hyperparathyroi-
 dism and osteitis fibrosa. J. Clin. Endocrin. 22 (1962) 59.
- 486) KOMÁRKOVÁ, A., BILYK, I., ZÁHOR u. CZABANOVA, V.
 The effect of calciferol, parathormone and calcitonin on
 the biochemical composition of kidney.
 Experientia 28 (1972) 474-6.
- 487) KOMÁRKOVÁ, A. u. KORINEK, J.
 Immuno-electrophoresis in patients with hyperparathyroidism.
 J. Lab. Clin. Med. 54 (1959) 707-711.
- 488) KOOH, S.W. u. FRASER, D.
 Experimental induction of hypoparathyroidism with para-
 thyroid hormone antibodies. s. Zit. 660, S. 442-4.
- 489) KONOPKA u. GASZYNSKI.
 Specificity of the immunological inhibition of parathyroid
 activity. Experientia 26 (1970) 1259.

- 490) KOPPEL, M.H., MASSRY, S.G., SHINARBERGER, J.H. u. Mitarb.
Thiazide-induced rise in serum calcium and magnesium in patients on maintenance hemodialysis.
Ann. Intern. Med. 72 (1970) 895-901.
- 491) KRANE, S.M.
Parathyroid damage in man: Mechanism of effect on serum levels of calcium and phosphorus.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 17 (1957) 386-9.
- 492) KRANE, S.M.
Selected features of the clinical courses of hypoparathyroidism. J. Amer. Med. Assoc. 178 (1961) 472.
- 493) KRULL, G.H., MULLER, H., LEIJNSE, B. u. GERBRANDY.
Venous-compression test in hyperparathyroidism.
Lancet II (1969) 174-5.
- 494) KUHLENCORDT, F.
in Nebenschilddrüse und endokrine Regulation des Kalziumstoffwechsels. 14. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endokrinol.
Springer Verlag, Berlin.
- 495) KUHLENCORDT, F., BAUDITZ, W., LOZANO-TONKIN, C. u. Mitarb.
Osteopathien und Calciumphosphatstoffwechsel bei chronischer Hämodialyse. Klin. Wschr. 49 (1971) 134.
- 496) KUNIN, A.S. u. KRANE, S.M.
Inhibition by puromycin of the calcium-mobilizing activity of parathyroid extract. Endocrinology 76 (1965) 343-4.
- 497) KUNTZ, C.H. u. GOLDSMITH, R.E.
Selective arteriography of parathyroid adenomas.
Radiology 102 (1972) 21-28.

- 498) KYLE, L.H., BEISEL, W.R. u. CANARY, J.J.
Evaluation of the relative value of diagnostic tests in hyperparathyroidism. Ann. intern. Med. 57 (1962) 957.
- 499) KYLE, L.H., CANARY, J.J., MUTZ, D.H. u. DE LEON, A.
Inhibitory effects of induced hypercalcaemia on secretion of parathyroid hormone. J. Clin. Endocr. 22 (1962) 52.
- 500) KYLE, L.H., SCHAAF, M. u. CANARY, J.J.
Phosphate clearance in the diagnosis of parathyroid disfunction. Amer. J. med. 24 (1958) 240.
- 501) LABHARDT, A.
Klinik der inneren Sekretion, Springer Verlag, Berlin 1957.
- 502) LACHMANN, A.
Hypoparathyroidism in Denmark, A clinical study.
Acta Med. Scand. 121 (suppl.) (1941) 1.
- 503) LACHMAN, E.
Osteoporosis: The potentialities and limitations of its roentgenologic diagnosis.
Amer. J. Roentgenol. 74 (1955) 712-5.
- 504) LAFFERTY, F.W.
Pseudohyperparathyroidism. Medicine (Balt.) 45 (1966) 247.
- 505) LAFFERTY, F.W. u. PEARSON, O.H.
Skeletal, intestinal and renal calcium dynamics in hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. and Metab. 23 (1963) 891.
- 506) LAMBERG, B.A. u. KUHLBÄCK, B.
Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 11 (1959) 351-357.

- 507) LAMBERT, P.P. u. Mitarb.
Study of phosphate excretion by the stop-flow technique.
Nephron 1 (1964) 103.
- 508) LAMBIE, A.T.
in: Water and electrolyte metabolism, Elsevier, Amsterdam
1960/61, 131-142.
- 509) LANDE, S., LERNE, A. u. UPTON, V.
Pituitary peptides. J. Biol. Chem. 240 (1965) 4259.
- 510) LANGE, R.
Zur Histologie and Zytologie der Glandula parathyreoidea
des Menschen. Licht- und elektronmikroskopische Unter-
suchungen an Epithelkörperchenadenomen.
Zeitschr. f. Zellforschung 53 (1961) 765-828.
- 510a) LANGE, R. u. VON BREHM, H.
On the fine structure of the parathyroid in the toad and
the frog. s. Zit. 878, S. 19
- 511) LATIMER, R.G., RIES, V.L. u. PETERSON, C.N.
Hypercalcemic crisis treated with inorganic phosphate
solution. Amer. J. Surg. 116 (1968) 669.
- 512) LAUBINGER, G., MILLINGER, R.C.
The familial occurrence of hyperparathyroidism.
Henry Ford Hosp. Med. Bull. 7 (1959) 245.
- 513) LAVENDER, A.R., AHO, I., RASMUSSEN, H. u. PULLMAN, T.
Evidence for a direct renal tubular action of parathyroid
extract. J. Lab. Clin. Med. 54 (1959) 916.
- 514) LEADING ARTICLE
Primary hyperparathyroidism. Lancet II (1961) 641.

- 515) LEE, J.B., TASHJIAN, A.H., STREETO, J.M. u. FRANTZ, A.G.
 Familial pseudohypoparathyroidism.
 New Eng. J. Med. 279 (1968) 1179-84.
- 516) LEISCHNER
 Über Epithelkörperchen-Transplantationen und deren praktische Bedeutung in der Chirurgie.
 Arch. f. klin. Chir. 84 (1907) 208.
- 517) LESS, E.
 Untersuchungen über die Funktion der Parathyreoidea bei der Ulkuskrankheit.
 Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkrh. 25 (1965) 13.
- 518) LESS, E.
 Die Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons auf die Mukopolysaccharide bei experimentellen Ulkus.
 Dt. Z. Verdkrh. 27 (1967) 167-74. ✓
- 519) LETWINTER, P. u. SPIRO, H.M.
 Gastric chief cell hyperplasia induced by hypercalcaemia.
 Metabolism 9 (1960) 847-52.
- 520) LEUTHARDT, F.
 Lehrbuch der physiologischen Chemie. Walter de Gruyter u. Co., Berlin, 1957.
- 521) LEVELL, M.J. u. FOURMAN, P.
 Recent advances in the physiology of parathyroid hormone.
 Ann. Endocr. (Paris) 29 (1968) 576-91.
- 522) LEVER, J.D.
 The subendothelial space in certain endocrine tissues.
 J. Biophys. Biochem. Cytol. 2 (Suppl.) (1956) 293.
- 522a) LEVER, J.D.
 Fine structural organization of the human and rat parathyroid gland. s. Zit. 878, S. 11

- 523) LEVINSKY, N.G. u. DAVIDSON, O.G.
Renal action of parathyroid extract in the chicken.
Am. J. Physiol. 191 (1957) 530-6.
- 524) LEVINSON, M.P. u. COOPER, J.F.
Urological findings in 58 surgically verified cases of
parathyroid adenoma. J. Urol. 96 (1966) 1-5.
- 524a) LEVY, H.B. u. SOBER, A.H.
A simple chromatographic method for the preparation of
gammaglobulin. Proc. Exper. Biol. Med. 103 (1960) 250.
- 525) L'HEUREUX, M.V. u. MELIUS, P.
Differential centrifugation of bovine parathyroid tissue.
Biochem. Biophys. Acta 20 (1956) 447-8.
- 526) L'HEUREUX, M.V. u. ROTH, G.J.
Influence of parathyroid extract on citric acid of the
serum. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 84 (1953) 7-9.
- 527) L'HEUREUX, M.V., TEPPERMAN, H.M. u. WILHELM, A.E.
A new preparation of the parathyroid hormone.
J. Biol. Chem. 168 (1947) 167.
- 528) LICHTWITZ, A., HIOCO, D., PARLIER, R. u. DE SEZE, B.
Acid citrique et métabolisme calcique.
Presse Méd. 69 (1961) 51-4.
- 529) LICHTWITZ, A. u. PARLIER, R.
Les parathyroïdes et le métabolisme phosphocalcique.
Press méd. 67 (1959) 134-7.
- 530) LILJEKVIST, R.E.
Hypocalcemia and the diagnosis of acute pancreatitis.
Acta chir. Scand. 115 (1958) 443.

- 531) LISSER, H. u. ESCAMILLA, R.F.
Parathyroid gland. in Atlas of clinical endocrinology
Mosby, St. Louis 1957, 183-202.
- 532) LITTLE, J.W., BICKLEY, H.C. u. TOPAZIAN, R.G.
Effect of parathyroid extract and heparin on the breaking
strength of the rat femur. J. Oral Thera. 4 (1968) 280-85.
- 533) LITTLEDIKE, E.T. u. HAWKER, C.D.
Extraction, purification and partial characterization of
porcine parathyroid hormone. Endocrinology 81 (1967) 261-6.
- 534) LIU, S.H. u. CHUR, H.I.
Studies of calcium and phosphorus metabolism with special
reference to pathogenesis and effects of dihydrotachesterol
(AT 10) and iron. Medicine 22 (1943) 103.
- 535) LLOYD, H.M.
Primary hyperparathyroidism: an analysis of the role of
the parathyroid tumor. Medicine 47 (1968) 53-71.
- 536) LO CASCIO, G.
Il contenuto in calcio del cristallino nello stato para-
tireoprivo sperimentale.
Ann. Ottalmol. Clin. Ocul. 65 (1937) 801-11.
- 537) LO CASCIO, G.
Paratirioidie Occhio. Ann. Ottal. e. Clin. Ocul. 65 (1937) 16.
- 538) LOEB
1901. Zitiert in Calcium metabolism and the bone.
Fourman, Royer, Levell u. Morgan. Davis Co. Phila. 1968.
- 539) LONDOS, C.D. u. BRONNER, F.
Physiological role of parathyroid hormone hydrolyzing
enzyme. Fed. Proceed. 31 (1972).

- 540) LOZANO-TONKIN, C., KUHLENCORDT, F. u. BARTELHEIMER, F.
Der Hyperparathyreoidismus vom Standpunkt der inneren
Medizin. Prakt. Chirurg. 82 (1969) 62-87.
- 541) LYTTON, B., ROSOF, B. u. EVANS, J.S.
Parathyroid hormone-like activity in a renal carcinoma
producing hypercalcemia. J. Urol. (Balt.) 93 (1965) 127.
- 542) MACCALLUM, W.G.
The surgical relations of the parathyroid glands.
B. Med. J. 2 (1906) 1282-6.
- 543) MACCALLUM, W.G. u. VOEGTLIN, C.
On the relation of the parathyroid to calcium metabolism
and the nature of tetany.
Bull. John Hopkins Hosp. 19 (1908) 91-2.
- 544) MACCALLUM, W.G. u. VOEGTLIN, C.
On the relation of tetany to the parathyroid glands and
to calcium metabolism. J. Exptl. Med. 11 (1909) 118.
- 545) MCGEOWN, M.G.
Normal standards of renal phosphorus clearance and obser-
vations on calculus patients. Clin. Sci. 16 (1957) 297.
- 546) MCGEOWN, M.G.
Hyperparathyroidism. Postgrad. med. J. 35 (1959) 330.
- 547) MCGEOWN, M.G.
The value of special tests of parathyroid function.
Proc. Assoc. Clin. Biochem. 1 (1961) 46.
- 548) MCGEOWN, M.G.
Effect of parathyroidectomy on the incidence of renal
calculi. Lancet I (1961) 586.

549) MCGEOWN, M.G.

The causes of kidney stones. Irish. J. Med. Sci.(1963) 301.

550) MCGEOWN, M.G.

Calcium and phosphorus metabolism in the diagnosis of hyperparathyroidism. Urol. Int. 19 (1965) 83.

551) MCGEOWN, M.G.

Sex, age and hyperparathyroidism. Lancet I (1969) 887.

552) MCINTOSH, D.A., PETERSON, E.W. u. MCPHAUL, J.J.Jr.

Autonomy of parathyroid function after renal homotransplantation. Ann. Intern. Med. 65 (1966) 900.

553) MACINTYRE, I., BOSS, S. u. TROUGHTON, V.A.

Parathyroid hormone and magnesium homeostasis.

Nature 198 (1963) 1058-60.

554) MCLEAN, F.C. u. BLOOM, W.

Calcification and ossification: mobilization of bone salt by parathyroid extract. Arch.Path.(Chicago) 32 (1941) 315.

555) MCLEAN, F.C. u. BUDY, A.M.

Vitamin A, vitamin D, cartilage, bones and teeth.

Vitamins Hormones 21 (1962) 51-68.

556) MCLEAN, F.C. u. HASTINGS, A.B.

Clinical estimation and significance of calcium-ion concentrations in the blood. Amer. J. Med. Sci. 189(1935)601.

557) MACMANUS, J., HEATON, F.W. u. LUCAS, P.W.

A decreased response to parathyroid hormone in magnesium deficiency. J. Endocr. 49 (1971) 253-8.

558) MCPHAUL, J.J.Jr., MCINTOSH,D.A., HAMMOND, W.S. u. PARK, O.K.

Autonomous secondary (renal) parathyroid hyperplasia.

New. Eng. J. Med. 271 (1964) 1342.

559) MANDL, F.

Therapeutischer Versuch bei einem Falle von Osteitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. Zentr. Chir. 53 (1925) 260-4.

560) MANDL, F.

Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa: unter besonderer Berücksichtigung der Therapie der Letzteren.

Arch. Klin. Chir. 143 (1926) 245.

561) MANDL, F.

Hyperparathyroidism: a review of historical developments and the present state of knowledge on the subject.

Surgery 21 (1947) 394.

562) MANN, J.B., ALTERMAN, S. u. HILLS, A.G.

Albright's hereditary osteodystrophy comprising pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism: with a report of two cases representing the complete syndrom occurring in successive generations.

Ann. Intern. Med. 56 (1962) 315.

563) MARNAY, C. u. RAOUL, Y.

Rôle indispensable de la vitamine D pour observer l'action hypercalcémisante de l'hormone parathyroïdienne chez le rat normal. Compt.Rend.Soc. Biol. 153 (1959) 1949-51.

564) MARSDEN, P., ANDERSON, J., DOYLE, D., MORRIS, B.A., BURNS, D.

Familial hyperparathyroidism. B.Med. J. 5166 (1971) 87-90.

565) MARSHALL, E.K. Jr. u. GRAFFLIN, A.L.

The structure and function of the kidney of *Lophius piscatorius*. Bull. John Hopkins Hosp. 43 (1928) 205-30.

565a) MARTIN, E. u. BOURDILLON, J.

Un cas de tétanie idiopathique chronique.

Rev. méd.Suisse rom. 60 (1940) 1166-77.

566) MARTIN, T.J., MELICK, R.A. u. DE LUISE, M.

Metabolism of parathyroid hormone. Degradation of ^{125}I -
labelled hormone by a kidney enzyme.

Biochem. J. 111 (1969) 509.

567) MARTIN, T.J., ROBINSON, C.J. u. MACINTYRE, I.

The mode of action of thyrocalcitonin. Lancet I (1966)900.

568) MARUYAMA, M., FUJITA, T. u. OHATA, M.

Purification and properties of a microsomal endopeptidase
from rat kidney preferentially hydolyzing parathyroid hormone.

Arch. Biochem. Biophys. 138 (1970) 245.

569) MASON, A.S.

Multiple familial parathyroid adenomata.

Proc. Roy. Soc. Med. 53 (1960) 903.

570) MASSRY, S.G., COBURN, J.W. u. KLEEMAN, C.R.

Evidence for suppression of parathyroid activity by hyper-
magnesemia. J. Clin. Invest. 49 (1970) 1619-29.

571) MASSRY, S.G., COBURN, J.W., POPOVTZER, M.M. u. Mitarb.

Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure:
the clinical spectrum in uremia during hemodialysis and
after renal transplantation. Arch.Int.Med. 124 (1969) 431.

572) MASSRY, S.G., MUELLER, E., SILVERMAN, A. u. Mitarb.

Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia.

Arch. Int. Med. 121 (1968) 307-12.

- 573) MATHISEN, W., MURI, O. u. SANDER, S.
Primaer hyperparathyreoidisme.
Nord. Med. 78 (1967) 1678-82.
- 574) MAURER, F.
Schilddrüse und Thymus der Teleostier.
Morphol. Jahrb. 13 (1887) 296.
- 575) MEARS, D.C.
Effects of parathyroid hormone and thyrocalcitonin on the
membrane potential of osteoclasts.
Endocrinology 88 (1971) 1021-8.
- 576) MECCA, C.E., MARTER, G.R. u. GOLDBERGER, P.
Alteration of bone metabolism in tissue culture in
response to parathyroid extract.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 113 (1963) 538-40.
- 577) MECCA, C.E., MARTIN, G.R., SCHIFFMANN, E. u. GOLDBERGER, P.
Alteration in citrate metabolism in parathyroid extract-
treated calvaria.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 117 (1964) 721-4.
- 587) MEEMA, H.E., BUNKER, M.L. u. MEEMA, S.
Loss of compact bone due to menopause.
Obstet. Gynec. 26 (1965) 333-43.
- 579) MELICK, R.A. u. HENNEMAN, P.H.
Clinical and laboratory studies of 207 consecutive patients
in a kidney-stone clinic.
New Eng. J. Med. 259 (1958). 307.
- 580) MELICK, R.A. u. MARTIN, T.J.
Parathyroid hormone metabolism in man: Effect of nephrectomy.
Clin. Sci. 37 (1969) 667-674.

580a) MELSON, G.L.

Ferric glycerophosphate induced hyperplasia of the rabbit parathyroid gland. An ultrastructural study.

Lab. Invest. 15 (1966) 818-35.

581) MELSON, G.L., CHASE, L.R. u. AURBACH, G.D.

Parathyroid hormone-sensitive adenyl cyclase in isolated renal tubules. Endocrinology 86 (1970) 511.

582) MENAHAN, L.A., HEPP, K.O. u. WIELAND, O.

Liver 3':5' nucleotide phosphodiesterase and its activity in rat livers perfused with insulin.

Europ. J. Biochem. 8 (1969) 435.

583) MEYER, D.L., FORBES, R.M.

Roles of thyroid and parathyroid in renal calcification induced by magnesium deficiency in the rat.

Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 128 (1968) 157-63.

584) MICHIE, W., DUNCAN, T. u. Mitarb.

Mechanism of hypocalcaemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. Lancet I (1971) 508-13.

585) MIEHER, W.C., THIBOUDEA, U.Y. u. FRAME, B.

Primary hyperparathyroidism. A diagnostic challenge.

Arch. Intern. Med. 107 (1961) 361.

586) MILHAUD, G., MOHSENS, S., MOUKHTAR, A. u. Mitarb.

Effet de l'actinomycine D sur la calcémie.

Compt. Rend. Acad. Sci. 260 (1965) 5134-7.

587) MILHAUD, G., MOUKHTAR, M.S., CHERIAN, A.G. u. PERAULT, A.M.

Inhibition de l'action hypercalcémiant de la parathormone par l'actionomycine. Compt.Rend.Acad. Sci. 259 (1964)896-8.

- 588) MILLS, B.G. u. BAVETTA, L.A.
Effect of parathyroid extract on bone collagen fractions.
Clin. Orthop. 62 (1969) 240-50.
- 589) MILLS, B.G., MALLETT, M. u. BAVETTA, L.A.
Effect of heparin and parathyroid extract on acid phosphatase in bone. Proc.Soc.Exptl.Biol. Med.121 (1966) 1052-5.
- 590) MIXTER, Ch.G., KEYNES, W.M. u. COPE, O.
Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. N.Eng.J.Med. 226 (1962) 265.
- 591) MORII, H. u. DELUCA, H.F.
Relationship between vitamin D deficiency, thyrocalcitonin and parathyroid hormone. Am.J.Physiol. 213 (1967) 358-62.
- 592) MORRIN, P.A.F., JOYNT, S.K.M. u. FRAME, J.
The effect of a uremic environment on phosphate excretion by a small population of intact and severely diseased nephrons. Nephron 7 (1970) 248-257.
- 593) MORSE, A.
Histochemical observation and identification of cell types in the parathyroid of the rat and monkey.
J. Histochem. Cytochem. 3 (1955) 392-7.
- 594) MOUSSU, G.
Sur la fonction parathyroïdienne.
Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 5 (1898) 867-869.
- 595) MOUZAS, G.L. u. WEISS, J.B.
Biological method for detection of parathyroid hormone.
B. Med. J. 1 (1961) 181-2.

596) MUNGAR, B.L. u. ROTH, S.I.

The cytology of the normal parathyroid glands in man and Virginia deer: A light and electron microscopic study with morphologic evidence of secretory activity.

J. Cell. Biol. 16 (1963) 379.

597) MUNSON, P.L.

Studies on the role of the parathyroids in calcium and phosphorus metabolism. Ann. N.Y.Acad. Sci. 60 (1955) 776-95.

598) MUNSON, P.L.

Fed. Proc. 18 (1959) 291.

599) MUNSON, P.L.

Biological assay of parathyroid hormone in Zit. 877, S. 94.

600) MUNSON, P.L., HIRSCH, P.F. u. TASHJIAN, A.H.

Parathyroid gland. Ann. Rev. Physiol. 25 (1963) 325-60.

601) MUNSON, P.L., KENNY, A.D. u. ISERI, O.A.

Biological assay of calcium-mobilizing hormone (CMH) based on maintenance of serum calcium in parathyroidectomized rats.

Fed. Proceed. 12 (1953) 249.

602) MURRAY, T., PEACOCK, M., POWELL, DEFTOS, L.

Nonautonomy of secretion of parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism (Abstract). Clin. Res. 18 (1970) 693.

603) MÜSSIGANG, H.

Diagnostische Probleme des primären Hyperparathyreoidismus beim Harnsteinpatienten. Med. Welt N.F. 17 (1966) 578-84.

- 604) NAGATA, N. u. RASMUSSEN, H.
Parathyroid hormone and renal cell metabolism.
Biochemistry 7 (1968) 3718.
- 605) NAGATA, N. u. RASMUSSEN, H.
Parathyroid hormone, 3' 5' AMP, Ca^{++} and renal gluconeogenesis. Proc. Nat. Acad. Sci. 65 (1970) 368-74.
- 606) NAKAGAMI, K., WARSHAWSKY, H. u. LEBLOND, C.P.
Protein and carbohydrate synthesis in the rat parathyroid gland: Electron-microscope radioautographic study.
Gunma Symp. Endocrinol. 7 (1970) 115-28.
- 607) NATHANIELS, E.K., NATHANIELS, A.M. u. WANG, C.
Mediastinal parathyroid tumors - a clinical and pathological study of 84 cases. Ann.Surg. 171 (1970) 165-70.
- 608) NEUMAN, W.F.
s. Zit. 878, S. 175-80.
- 609) NEUMAN, W.F. u. DOWSE, C.M.
s. Zit. 877, S. 310.
- 610) NEUMAN, W.F., FIRSCHEIN, H.E., CHEN, P.S. u. Mitarb.
On the mechanism of action of parathormone.
J. Amer. Chem. Soc. 78 (1956) 3863-4.
- 611) NEUMAN, W.F. u. NEUMAN, M.W.
The nature of the mineral phase of bone.
Chem. Rev. 53 (1953) 1.
- 612) NEUMAN, W.F. u. NEUMAN, M.W.
The chemical dynamics of bone mineral. Univ. of Chicago Press, III. (1958) 209.

- 613) NEWTON, N.C. u. SUMICH, M.G.
Chvostek's sign, hypomagnesaemia and behavioural disturbance following parathyroid adenomectomy. Med. J. Aust. (1968) 394-8.
- 614) NEWTON, T.H. u. EISENBERG, E.
Angiography of parathyroid adenomas.
Radiology 86 (1966) 843-50.
- 615) NEY, R.L., AU, W.Y.W., KELLY, G. u. Mitarb.
Actions of parathyroid hormone in the vitamin D-deficient dog. J. Clin. Invest. 44 (1965) 2003-9.
- 616) NIALI, H.D., KEUTMANN, H. u. Mitarb.
The amino acid sequence of bovine parathyroid hormone I. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 351 (1970) 1586-8.
- 617) NICHOLLS, G.Jr.
in Mechanisms of hard tissue destruction. Chapt. 21
Sognnaes (Hrsg) AAAS Washington, (1963) 557-75.
- 618) NICHOLS, G. Jr.
Bone resorption and calcium homeostasis: One process or two. Calc. Tiss. Res. 4 (Suppl.) (1970) 61-3.
- 619) NICHOLS, G.Jr., FLANAGAN, B. u. WOODS, J.F.
Parathyroid influences on bone biosynthetic mechanisms.
in Zit. 878, S. 243-60.
- 620) NICHOLSON, T.F.
The mode and site of the renal action of parathyroid extract in the dog. Can.J.Biochem.Physiol. 37 (1959) 113-7.
- 621) NICHOLSON, T.F. u. SHEPHERD, G.W.
The effect of damage to various parts of the renal tubule on the excretion of phosphate by the dog's kidney.
Can. J. Biochem. Physiol. 37 (1959) 103-11.

- 622) NICHOLSON, W.F.
Results of parathyroidectomy. Brit. J. Surg. 56 (1969) 106.
- 623) NICOLAYSEN, R. u. EEG-LARSEN, N.
The biochemistry and physiology of vitamin D.
Vitamins Hormones 21 (1953) 29-60.
- 624) NORDIN, B.E.C.
The solubility of powdered bone.
J. Biol. Chem. 227 (1957) 551.
- 625) NORDIN, B.E.C.
The effect of intravenous parathyroid extract on urine pH
and electrolyte excretion. Scot.Med.J. 3 (1958) 466.
- 626) NORDIN, B.E.C.
The effect of intravenous parathyroid extract on urinary
pH, bicarbonate and electrolyte excretion.
Clin. Sci. 19 (1960) 311-19.
- 627) NORDIN, B.E.C.
Clinical significance and pathogenesis of osteoporosis.
B. Med. J. 1 (1971) 571-6.
- 628) NORDIN, B.E.C. u. FRASER, R.
Assessment of urinary phosphate excretion.
Lancet 1 (1960) 947.
- 629) NORDIN, B.E.C., PEACOCK, M. u. WILKINSON, R.
The relative importance of gut, bone and kidney in the
regulation of serum calcium. in Zit. 191, S 263-272.
- 630) NORDIN, B.E.C., SMITH, D.A. u. MACGREGOR, J.
The incidence of osteoporosis in normal women: Its rela-
tion to age and the menopause. Quart.J.med. 35 (1965) 25.

631) NORMAN, A.W.

Actinomycin D and the response to vitamin D.

Science 149 (1965) 184-6.

632) NORMAN, A.W.

Vitamin D mediated synthesis of rapidly labelled RNA from intestinal mucosa.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 23 (1966) 335-40.

633) NORMANN, E., SELJELID, R. u. NAKKEN, K.F.

Uptake of ³H-labelled toluidine blue and neutral red in the parathyroid of the dog.

634) NORRIS, E.H.

The parathyroid gland in man, morphogenesis, histogenesis, topographic anatomy and prenatal growth.

Contrib. Embryol. 26 (1937) 249.

635) OLSON, E.B.Jr., DELUCA, H.F. u. POTTS, J.T.Jr.

The effect of calcitonin and parathyroid hormone on calcium transport of isolated intestine. in Zit. 191, S.240-6.

636) OMENN, G.S., ROTH, S.I. u. BAKER, W.H.

Hyperparathyroidism associated with malignant tumors of non-parathyroid origin. Cancer 24 (1969) 1004.

637) ORIMO, H., FUJITA, T., MORII, H. u. NAKAO, K.

Inactivation in vitro of parathyroid hormone activity in kidney slices. Endocrinology 76 (1965) 255.

638) ORIMO, H., FUJITA, T., YOSHIKAWA, M. u. Mitarb.

mechanism of inactivation in vitro of parathyroid hormone by rat kidney slices. Endocrinology 77 (1965) 428-32.

- 639) ORIMO, H., OHATA, M. u. FUJITA, T.
 Role of inorganic pyrophosphatase in the mechanism of
 action of parathyroid hormone and calcitonin.
 Endocrinology (1971) 852-8.
- 640) O'RIORDAN, J.L.H.
 Human parathyroid hormone - its isolation and properties
 and its secretion in renal failure.
 in 15. Symp. d. Dt. G. f. Endokrinologie, Köln, 1969.
- 641) O'RIORDAN, J.L.H.
 Estimation of parathyroid hormone: Methods and clinical
 application.
 in 18. Symp. d. dt. G. f. Endokrinologie, Hannover 1972.
- 641a) O'RIORDAN, J.L.H., AURBACH, G.D. u. POTTS, J.T.
 in Abstracts 48th meeting endocrine society
 Philadelphia: Lippincott 1966, No 84.
- 642) O'RIORDAN, J.L.H., AURBACH, G.D. u. POTTS, J.T.Jr.
 Immunological reactivity of purified human parathyroid
 hormone. Proc. nat. Acad. Sci.(US) 63 (1969) 692.
- 643) O'RIORDAN, J.L.H., CONDLIFFE, P.G., POTTS, J.T.Jr.,
 AURBACH, G.
 Density gradient centrifugation of human and bovine
 parathyroid hormones. Endocrinology 81 (1967) 585.
- 644) O'RIORDAN, J.L.H., KENDALL, B.E. u. WOODHEAD, J.S.
 Preoperative localisation of parathyroid tumours.
 Lancet 7735 (1971) 1172-5.
- 645) O'RIORDAN, J.L.H., PAGE, J. u. Mitarb.
 Hyperparathyroidism in chronic renal failure and dialysis
 osteodystrophy. Quart. J. Med. N.S. 39 (1970) 359-76.

- 646) O'RIORDAN, J.L.H., POTTS, J.T.Jr. u. AURBACH, G.D.
Isolation of human parathyroid hormone.
Endocrinology 89 (1971) 234-239.
- 647) O'RIORDAN, J.L.H. u. WEST, T.E.T.
Treatment of hypercalcaemia with porcine calcitonin.
J. Endocr. 48 (1970) 7.
- 648) O'RIORDAN, J.L.H. u. WOODHEAD, J.S.
Radioimmunoassay of human, porcine and bovine parathyroid
hormones. J. Horm. Metab. Res. (Suppl.) (1970) 108-112.
- 649) O'RIORDAN, J.L.H., WODHEAD, J.S. u. Mitarb.
Structure-function studies in parathyroid hormone.
Proc. Roy. Soc. Med. 64 (1971) 1263-5.
- 650) OSTROW, J.P., BLANSHARD, G. u. GRAY, S.J.
Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism.
Amer. J. Med. 29 (1960) 769.
- 651) OTTENJANN, R.
Das peptische Geschwür beim primären Hyperparathyreoidis-
mus. Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 564-7.
- 651a) OUCHTERLONY, Ö.
Diffusion in gel methods for immunological analysis.
Progr.Allergy 5 (1958) 1; 6 (1962) 30.
- 652) OWEN, R.
On the anatomy of the indian rhinoceros.
Trans. Zool. Soc. London 4 (1862) 31; Art. 111 veröffent-
licht 2.III.1852. Vorgelesen am 12.2.1850.

- 653) PAK, C.Y.C. u. DELUCA, H.F.
in The fat-soluble vitamins. Deluca u. Suttie (Hrsg)
(1969) 173-6.
- 654) PAK, C.Y.Y., EAST, D. u. Mitarb.
A simple and reliable test for the diagnosis of hyper-
parathyroidism. Arch. Intern. Med. 129 (1972) 48.
- 655) PALMIERI, G.M.A., ELTEL, L.P. u. HAWRYLKO, J.
Human urinary polypeptides with parathyroid-like activity.
J. Clin. Endocrin. 28 (1968) 1571-80.
- 656) PALOYAN, E. u. Mitarb.
Inter-relationship between parathyroids and islets of
Langerhans. Fed. Proceed. 25 (1966) 495.
- 657) PALOYAN, E., LAWRENCE, A.M., STRAUS, F.H.II. u. Mitarb.
Alpha cell hyperplasia in calcific pancreatitis associated
with hyperparathyroidism.
J. Amer. Med. Assoc. 200 (1967) 757-61.
- 658) PALOYAN, E., PALOYAN, D. u. HARPER, P.V.
Glucagon induced hypocalcemia.
Metabolism 16 (1967) 35-9.
- 659) PAPPENHEIMER, A.M. u. WILENS, S.L.
Enlargement of the parathyroid glands in renal disease.
Amer. J. Path. 11 (1935) 83-91.
- 660) PARATHYROID HORMONE AND THYROCALCITONIN
Proc. of the 3rd. Parathyroid conference. Montreal, Canada
Oct. 1967. Talmage u. Bélanger (Hrsg) Excerpta Medica
Foundation 1968, Masterdam.

661) PARFITT, A.M.

Vitamin D treatment in hypoparathyroidism.

Lancet II (1970) 614-5.

662) PARFITT, A.M.

The fourth international parathyroid conference - a report.

Med. J. Aust. 2 (1971) 51-2.

663) PARHON, C. u. URECHIE, C.

C.r. hebd. Séanc. Soc. Biol. Paris 64 (1908) 622.

664) PARSONS, J.A., NEER, R.M. u. POTTS, J.T.Jr.

Initial fall of plasma calcium after intravenous injection of parathyroid hormone.

Endocrinology 89 (1971) 735-40.

665) PARSONS, J.A. u. ROBINSON, C.J.

Calcium shift into bone causing transient hypocalcaemia after injection of parathyroid hormone.

Nature (Ldn) 230 (1971) 581.

666) PARSONS, J.A. u. ROBINSON, C.J.

The earliest effects of parathyroid hormone and calcitonin on blood-bone calcium distribution. in Zit. 191, S 399.

667) PATT, H.M. u. LUCKHARDT, A.B.

Relationship of a low blood calcium to parathyroid secretion. Endocrinology 31 (1942) 384-92.

668) PATTERSON, M., WOLMA, F., DRAKE, A. u. ONG, H.

Gastric secretion and chronic hyperparathyroidism.

Arch. Surg. 99 (1969) 9-14.

669) PAYNE, R.L. u. FITCHETT, C.W.

Hyperparathyroid crises. Ann. Surg. 161 (1965) 737-47.

- 670) PEARSE, A.G.E. u. TREMBLAY, G.
Leucine aminopeptidase in rat parathyroid and its relation to parathyroid hormone production.
Nature (Ldn) 181 (1958) 1532.
- 671) PECHET, M.M., RASMUSSEN, H., CARROL, E.L. u. GRAMER, I.
Studies with purified bovine parathormone: Effects in normal, hypoparathyroid and pseudohypoparathyroid subjects.
J. Clin. Invest. 40 (1961) 1070).
- 672) PEDEN, V.H.
True idiopathic hypoparathyroidism as a sex-linked recessive trait. Amer. J. Hum. Genet. 12 (1960) 323.
- 673) PENDRAS, J.P., ERICKSON, R.V.
Hemodialysis: A successful therapy for chronic anemia.
Ann. Intern. Med. 64 (1966) 293.
- 674) PENG, T.C., COOPER, C.W. u. TAI-CHAN, P.
The failure of the parathyroid gland to prevent long-lasting hypocalcemia induced by some anesthetic agents.
in Zit. 191, S 207-9.
- 675) PERKIN, A.B., BADER, H.I. u. Mitarb.
Immunofluorescent localization of parathyroid hormone in extracellular spaces of the bovine parathyroid gland.
Proc. Exp. Biol. Med. 128 (1968) 218.
- 676) PERRIS, A.D., WHITFIELD, J.F. u. RIXON, R.H.
Stimulation of mitosis in bone marrow and thymus of normal and irradiated rats by divalent cations and parathyroid extract. Radiation Res. 32 (1967) 550-63.
- 677) PETERSON, E.W., MCPHAUL, J.J. u. MCINTOSH, D.A.
Serial histologic alterations in human renal homotransplants.
Amer. J. Clin. Path. 45 (1966) 521.

- 678) PHANG, J.M., FINERMAN, G.A.M. u. Mitarb.
Coordinated target organ response to parathyroid hormone.
J. Clin. Invest. 46 (1967) 1104.
- 679) PHANG, J.M., HAHN, T.J., CHASE, L.R. u. RAMBERG, C.F.
Bone responsiveness to parathyroid hormone in fluorosis.
J. Clin. Invest. 47 (1968) 78a-79a.
- 680) PICKERUNG, B.T., ANDERSEN, R.N. u. Mitarb.
Adrenocorticotropin 27. On the presence of pig-type adrenocorticotropin in sheep pituitaries and a simple method for isolation of α_8 -adrenocorticotropin.
Biochem. Biophys. Acta 74 (1963) 763.
- 681) PIELSTICKER, K., MEISNER, H. u. ENGELHARDT, D.
Nebenschilddrüsen - Karzinom mit Hyperparathyreoidismus.
Med. Welt 22 (1971) 1638-42.
- 682) PIETERS, N., CHALMERS, T.M. u. Mitarb.
Familial hyperparathyroidism. Postgrad. Med.J. 42(1966)228.
- 683) PITTS, R.F., GURD, R.S., KESSLER, R.H., HIERHOLZER, K.
Localization of acidification of urine, potassium and ammonia secretion and phosphate reabsorption in the nephron of the dog. Amer.J.Physiol. 194 (1958) 125.
- 684) PLETKA, P., BERNSTEIN, D.S., HAMPERS, C.L. u. Mitarb.
Effects of magnesium in parathyroid secretion during chronic haemodialysis. Lancet II (1971)462-3.
- 685) POLIN, D., STURKIE, P.D. u. HUNSAKER, W.
The blood calcium response of the chicken to parathyroid extracts. Endocrinology 60 (1957) 1-5.

685a) PORTWICH, D.

Nicht erkannter primärer HPT ohne Knochenbeteiligung mit
urämiebedingter terminaler Normokalzämie.

Med. Welt 3 (1967) 170-1.

686) POTCHEN, E.J. WATTS, H.G. u. AWWAD, K.K.

Parathyroid scintiscanning. Radiol. Clin. N.Y. NA 5 (1967)
267-75.

687) POTCHEN, E.J., WILSON, R.E. u. DEALY, J.B.Jr.

External parathyroid scanning with Se^{75} selenomethionine.
Ann. Surg. 162 (1965) 492-504.

688) POTTS, J.T.Jr. u. AURBACH, G.D.

s. Zit. 877, S. 53-67.

689) POTTS, J.T.Jr., AURBACH, G.D. u. SHERWOOD, L.M.

Parathyroid hormone. Chemical properties and structural
requirements for biological and immunological activity.
Recent Progr. Hormon Res. 22 (1966) 101-43.

690) POTTS, J.T.Jr., AURBACH, G.D., SHERWOOD, L.M. u.

SANDOVAL, A.

Structural basis of biological and immunological activity
of parathyroid hormone. Proc.Nat.Acad.Sci.(US)54 (1965)1743-51.

691) POTTS, J.T.Jr., BUCKLE, M.R., SHERWOOD, L.M. u. Mitarb.

Control of secretion of parathyroid hormone.
s. Zit. 616, S 407-17.

692) POTTS, J.T.Jr. u. DEFTOS, L.J.

Parathyroid hormone, thyrocalcitonin, vitamin D and bone
mineral metabolism. in Duncan's diseases of metabolism.
Bondy (Hrsg) Saunders Phila. (1969) 904.

693) POTTS, J.T., DEFTOS, L.J., BUCKLE, R.M. u. Mitarb.

Radioimmunoassay of parathyroid hormone: Studies of the control of secretion of the hormone and parathyroid function in clinical disorders. in Radioisotopes in medicine: In vitro studies. Hayes, Goswitz u. Murphy (Hrsg) US Atomic Energy Commission, Division of technical information, Oak Ridge, (1968) 207-29.

693a) POTTS, J.T.Jr., DEFTOS, L.J., BURKE, R.M. u. Mitarb.

Radioimmunoassay of parathyroid hormone Studies of the control of secretion of the hormone and parathyroid function in clinical disorders. In Radioisotopes in medicine: In vitro studies. Oak Ridge US Atomic Energy Comm.(1962) 207-229.

694) POTTS, J.T.Jr., KEUTMANN, H.T., NIALl, H. u. Mitarb.
s. Zit. 660, S. 44-53.

695) POTTS, J.T.Jr., KEUTMANN, H.T., NIALl, H.D. u. Mitarb.

Chemistry of the parathyroid hormones: Clinical and physiological implications. in Zit. 191, S 159-72.

696) POTTS, J.T.Jr., MURRAY, T., PEACOCK, M. u. Mitarb.

Parathyroid hormone: sequence synthesis and immunoassay studies. Amer. J. Med. 50 (1971) 639-49.

697) POTTS, J.T.Jr., REITZ, R.E., DEFTOS, L.J. u. Mitarb.

Secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. Arch. Intern. Med. 124 (1969) 408-12.

698) POTTS, J.T.Jr., TREGGAR, G.W., KEUTMANN, H.T. u. Mitarb.

Synthesis of a biologically active N-terminal tetratriacontrapeptide of parathyroid hormone. Proc.Nat.Acad.Sci. 68 (1971) 63-7.

- 699) PRATT, E.L., GREEN, B.B. u. NEUHAUSER, E.B.D.
Hypercalcemia and idiopathic hyperplasia of the parathyroid glands in an infant. J. Pediat. 30 (1947) 388.
- 700) PRICE, N.L. u. DAVIE, T.B.
Renal rickets. Brit. J. Surg. 24 (1936)
- 701) PROCKOP, D.J. u. KIRIRIKKO, K.I.
Hydroxyproline and metabolism of collagen. in Treatise on collagen 2. Ramachandran u. Gould (Hrsg) Acad. Press London (1968).
- 702) PRONOVE, P. u. BARTTER, F.C.
Diagnosis of hyperparathyroidism. Metabolism 10 (1961) 349.
- 703) PULLMAN, T.N., LAVENDER, A.R., AHO, I. u. RASMUSSEN, H.
Direct renal action of a purified parathyroid extract. Endocrinology 67 (1960) 570-82.
- 704) PURNELL, D.C., SMITH, L.H., SCHOLZ, D.A. u. Mitarb.
Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. Amer. J. Med. 50 (1971) 670-8.
- 705) PYRAH, L.N., HODGKINSON, A. u. ANDERSON, C.K.
Primary hyperparathyroidism. Brit. J. Surg. 53 (1966) 245.
- 706) RAISZ, L.G.
Regulation of calcium by parathyroid growth and secretion in vitro. Nature (Ldn) 197 (1963) 1115-6.
- 707) RAISZ, L.G.
Factors influencing the response to parathyroid hormone. J. Clin. Invest. 44 (1965) 103-116.

708) RAISZ, L.G.

Inhibition by actinomycin D of bone resorption induced by parathyroid hormone or vitamin A.

Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 119 (1965) 614-7.

709) RAISZ, L.G.

Effects of calcium on the uptake and incorporation of amino acids in the parathyroid glands.

Biochim. Biophys. Acta 148 (1967) 460-8.

710) RAISZ, L.G.

Parathyroid gland metabolism.

Arch. intern. Med. 124 (1969) 389-6.

711) RAISZ, L.G., AU, W.Y.W. u. STERN, P.H.

s. Zit. 878, S. 37-52.

712) RAISZ, L.G., AU, W.Y.W. u. TEPPERMAN, J.

Effect of changes in parathyroid activity on bone metabolism in vitro. Endocrinology 68 (1961) 783-94.

713) RAISZ, L.G., BRAND, J.S., KLEIN, D.C. u. AU, W.Y.W.

Hormonal regulation of bone resorption.

in Progress in endocrinology. Proc. III Int. Congr. Endocr.

Mexico. Gual (Hrsg) Int. congr. ser. 184 (1968) 696.

Excerpta Medica, Amsterdam.

714) RAISZ, L.G., NIEMANN, I.

Early effects of parathyroid hormone on bone in tissue culture. J. Clin. Invest. 45 (1966) 1059.

715) RAISZ, L.G. u. NIEMANN, I.

Early effects of parathyroid hormone and thyrocalcitonin on bone in organ culture. Nature (Ldn) 214 (1967) 1624.

- 716) RAISZ, L.G. u. O'BRIEN, J.E.
Effect of calcium on uptake of alpha-aminoisobutyric acid
by parathyroid glands. Amer. J. Physiol. 205 (1963) 816-20.
- 717) RANDALL, R.V. u. KEATING, F.R.Jr.
Serendipity in the diagnosis of primary hyperparathyroidism.
Amer. J. Med. Sci. 236 (1958) 575.
- 718) RASMUSSEN, H.
Electrophoretic purification of parathormone B.
J. Biol. Chem. 229 (1957) 781.
- 719) RASMUSSEN, H.
J. Biol. Chem. 234 (1959) 3179-81.
- 720) RASMUSSEN, H.
The influence of parathyroid function upon the transport
of calcium in isolated sacs of rat small intestine.
Endocrinology 65 (1959) 517-9.
- 721) RASMUSSEN, H.
The purification of parathyroid polypeptides.
J. Biol. Chem. 235 (1960) 3442-8.
- 722) RASMUSSEN, H.
Chemistry of parathyroid hormone. in Zit. 877.
- 723) RASMUSSEN, H.
On the mechanism of action of the parathyroid hormone.
Mechanisms of hormone action, Karlson (Hrsg) Acad.Press
N.Y. (1965) 131-8.
- 724) RASMUSSEN, H.
Mitochondrial ion transport: Mechanism and physiological
significance. Fed. Proceed. 25 (1966) 903-11.

- 725) RASMUSSEN, H. u. ARNAUD, C.
in Symposium internationale sur l'osteomalacie, Tours,
France Sept. 7-11, 1965.
- 726) RASMUSSEN, H., ARNAUD, C. u. HAWKER, C.
Actinomycin D and the response to parathyroid hormone.
Science 144 (1964) 1019-21.
- 727) RASMUSSEN, H. u. CRAIG, L.C.
Purification of parathyroid hormone by counter-current
distribution. J. Am. Chem. Soc. 81 (1959) 5003.
- 728) RASMUSSEN, H. u. CRAIG, L.C.
Isolation and characterization of bovine parathyroid
hormone. J. Biol. Chem. 236 (1961) 759-64.
- 729) RASMUSSEN, H. u. CRAIG, L.C.
Purification of bovine PTH by gel-filtration.
Biochim. Biophys. Acta 56 (1962) 332-8.
- 730) RASMUSSEN, H. u. CRAIG, L.C.
The parathyroid polypeptides.
Rec.Progr. Horm. Res. 18 (1962) 269-95.
- 731) RASMUSSEN, H. u. DELUCA, H.
Calcium homeostasis. Ergebn. Physiol. 53 (1962) 108-73.
- 732) RASMUSSEN, H., DELUCA, H., ARNAUD, C. u. HAWKER, C.
The relationship between vitamin D and parathyroid hormone.
J. Clin. Invest. 42 (1963) 1940-6.
- 733) RASMUSSEN, H. u. FEINBLATT, J.
The relationship between the actions of vitamin D, para-
thyroid hormone and calcitonin.
Calc. Tiss. Res. 6 (1971) 265-79.

- 734) RASMUSSEN, H., FEINBLATT, J., NAGATA, N. u. DELONG, A.
in Osteoporosis. Barzel (Hrsg) Grune u. Stratton Inc.N.Y.
(1970) 187.
- 735) RASMUSSEN, H., FISCHER, J. u. ARNAUD, C.
Parathyroid hormone, ion exchange and mitochondrial swelling.
Proc. Nat. Acad. Sci. (US) 52 (1964) 1198-1203.
- 736) RASMUSSEN, H. u. OGATA, E.
in Control of energy metabolism. Chance, Estabrook u.
Williamson (Hrsg) Acad. Press (1965) 209-66.
- 737) RASMUSSEN, H. u. OGATA, E.
Parathyroid hormone and the reactions of mitochondria to
cations. Biochemistry 5 (1966) 733-45.
- 738) RASMUSSEN, H., PECHET, M. u. FAST, D.
Effect of dibutyl cyclic adenosine 3' 5' monophosphate,
theophylline and other nucleotides upon calcium and phospho-
te metabolism.
- 739) RASMUSSEN, H. u. REIFENSTEIN, E.C.
The parathyroid glands. in Textbook of endocrinology.
Williams (Hrsg) Saunders, Phila. (1962) 785-91.
- 740) RASMUSSEN, H., SALLIS, J.D., FANG, M. u. Mitarb.
Parathyroid hormone and anion uptake in isolated mitochondria.
Endocrinology 74 (1964) 388-94.
- 741) RASMUSSEN, H., SHIRASU, H., OGATA, E. u. HAWKER, C.
Parathyroid hormone and mitochondrial metabolism.
J. Biol. Chem. 242 (1967) 4669-77.
- 742) RASMUSSEN, H., SZE, Y.L. u. YOUNG R.
Further studies on the isolation and characterization of
parathyroid polypeptides. J.Biol. Chem. 239 (1964) 2582.

- 743) RASMUSSEN, H. u. TENENHOUSE, A.
Thyrocalcitonin, osteoporosis and osteolysis.
Amer. J. Med. 43 (1967) 711.
- 744) RASMUSSEN, H. u. TENENHOUSE, A.
Cyclic adenosine monophosphate, Ca^{++} and membranes.
Proc. Nat. Acad. Sci. (US) 59 (1968) 1364.
- 745) RASMUSSEN, H. u. WESTALL, G.
The partial purification of parathyroid hormone by means
of ultrafiltration and displacement chromatography.
Biochem. J. 67 (1958) 658.
- 746) RASMUSSEN, H., WONG, M., BICKLE, D. u. GOODMAN, D.B.P.
Hormonal control of the renal conversion of 25-hydroxy-
cholecalciferol to 1,25 dihydroxycholecalciferol.
J. Clin. Invest. 51 (1972) 2502-4.
- 747) RAYBUCK, H.E.
The innervation of the parathyroid glands.
Anat. Record 112 (1952) 117-24.
- 747a) RAYNAUD
zit. 279
- 748) RECKLINHAUSEN, F von
Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie
und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen
Beziehungen. Festschr. Rudolph Virchow, Berlin, Reimer
(Hrsg) 1891.
- 749) REICH, E.
Biochemistry of actinomycins.
Cancer Res. 23 (1963) 1428-41.

750) REISS, E.

Primary hyperparathyroidism: A simplified approach to diagnosis. Med. Clin. N. Amer. 54 (1970) 131.

751) REISS, E. u. ALEXANDER, F.

The tubular reabsorption of phosphate in the differential diagnosis of metabolic bone disease.

J. Clin. Endocr. 19 (1959) 1212.

752) REISS, E. u. CANTERBURY, M.

A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man.

Pros. Soc. Exptl. Biol. Med. 128 (1968) 501.

753) REISS, E. u. CANTERBURY, M.

Application of radioimmunoassay to differentiation of adenoma and hyperplasia and to preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid gland.

New. Eng. J. Med. 280 (1969) 1381.

754) REISS, E., CANTERBURY, M., BERCOVITZ, M.A. u. KAPLAN, E.L.

The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. J. Clin. Invest. 49 (1970) 2146.

755) RELMAN, A.S.

The acidosis of renal disease. Amer.J.Med. 44 (1968) 706-13.

756) REMAK, R.

Untersuchungen über die Entwicklung des Wirbeltieres.

Berlin, Reimer 25 (1851) 194.

757) REYNOLDS, T.B., LANMAN, H. u. TUPIKOVA, N.

Reevaluation of phosphate excretion tests in the diagnosis of hyperparathyroidism. J.Clin. Endocr. 20 (1960) 1136.

758) RHINEHART,

The nerves of the thyroid and parathyroid bodies.

Am. J. Anat. 13 (1912) 91.

759) RIGGS, B.L., ARNAUD, C.D., REYNOLDS, J.C. u. SMITH, L.H.

Immunologic differentiation of primary hyperparathyroidism from hyperparathyroidism due to non-parathyroid cancer.

J. Clin. Invest. 50 (1971) 2079-83.

760) RIGGS, B., JOWSEY, J., KELLY, P.J. u. Mitarb.

Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis.

J. Clin. Invest. 48 (1969) 1065.

761) RINALDI, S.

Il contenuto in calcio del cristallino nello stato paratireoprivo sperimentale. Ann. Ottalmol. Clin. Ocul. 65 (1937) 667-83.

762) RIPA, R., SALZANO, S., ALVISI, R. u. Mitarb.

Biochim. Biol. Sper. 9 (1970) 167-70.

763) RIXON, R.H. u. WHITFIELD, J.F.

Parathyroid: A possible initiator of liver regeneration.

764) ROGERS, H.M. u. KEATING, F.R.

Primary hypertrophy and hyperplasia of the parathyroid glands as a cause of hyperparathyroidism.

Am. J. Med. 3 (1947) 384.

765) ROGERS, H.M., KEATING, F.R., MORLOCK, C.G. u. BARKER, N.W.

Primary hypertrophy and hyperplasia of the parathyroid glands associated with duodenal ulcer; report of an additional case with special reference to metabolic gastrointestinal and vascular manifestations. Arch.intern.Med.

79 (1947) 307.

- 766) ROGERS, M.C. u. BERGSTROM, W.H.
Diet-induced hypoparathyroidism: A model for neonatal tetany. *Peditarics* 47 (1971) 207-10.
- 767) ROHR, H.
Zur Entstehung der mehrkernigen Osteoclasten nach Parathormongabe: Autoradiographische Untersuchungen mit H^3 -Thymidin. *Klin. Wschr.* 42 (1964) 1209-12.
- 767a) ROHR, H. u. KRÄSSIG, B.
Elektronemikroskopische Untersuchungen über den Sekretionsmodus des Parathormons. *Z.f.Zellforsch.* 85 (1968) 271-90.
- 768) ROSENBUSCH, J.P. u. NICHOLS, G.
Parathyroid hormone effects on amino acid transport into bone cells. *Endocrinology* 81 (1967) 553-7.
- 769) ROSENTHAL, F.D. u. ROY, S.
Hypertension and hyperparathyroidism.
B. Med. J. 4 (1972) 396-397.
- 769a) ROSSELIN, G., ASSAN, R., YALOW, R.S. u. BERSON, S.A.
Separation of antibody-bound and unbound peptide hormones labelled with iodine-131 by talcum powder and precipitated silica. *Nature* 212 (1966) 355-358.
- 770) ROTH, S.I.
Pathology of the parathyroids in hyperparathyroidism: discussion of recent advances in the anatomy and pathology of the parathyroid glands. *Arch.Path.(Chicago)* 73 (1962) 75.
- 770a) ROTH, S.I.
New. Eng. J. Med. 262 (1963) 950-2.

771) ROTH, S.I.

Recent advances in parathyroid gland pathology.

Amer. J. Med. 50 (1971) 612-22.

772) ROTH, S.I. u. MARSHALL, R.B.

Pathology and ultrastructure of the human parathyroid glands in chronic renal failure. Arch. Intern.Med. 124 (1969) 397-407.

773) ROTH, S.I. u. MUNGAR, B.L.

The cytology of the adenomatous, atrophic and hyperplastic parathyroid glands of man: a light- and electron-microscope study. Virchows Arch. path. Anat. Physiol. 335 (1962) 389.

774) ROTH, S.I., OLEN, E. u. HANSEN, L.S.

The eosinophilic cells of the parathyroid (oxyphil cells), salivary (oncocytes) and thyroid (Hurthle cells) glands: light and electron microscopic observations.
Lab. Invest. 11 (1962) 933.

775) ROTH, S.I. u. RAISZ, L.G.

The course and reversibility of the calcium effect on the ultrastructure of the rat parathyroid gland in organ culture. Lab. Invest. 15 (1966) 1187.

776) ROTHER, P.

Über Vorkommen und Funktion der oxyphilen Welsschen Zellen in Glandulae parathyreoideae.
Z. Mikr. Anat. Forsch. 79 (1969) 553.

777) ROY, P.E. u. TCHOU, P.K.

Osteoma cutis. Canad. Med. Ass. J. 97 (1967) 81.

778) ROYAL COLLEGE OF SURGEONS

Roy.Coll.Surgs.Mus.Physiol.Ser.,L333.1-Old.Cat.No.772P.

779) RUTH, E.O.

Basophilic islands in osseous tissue and their relation to resorption. *Anat. Rec.* 140 (1967) 307-20.

780) RUTISHAUSER, E. u. MAJNO, G.

Étude des protéases osseuses et sériques.

Presse méd. 61 (1953) 286.

781) SAINT GOAR, W.T.

Was ist die Ursache? *J. Clin. Endocr.* 14 (1954) 1569-72.

782) SAINT GOAR, W.T.

Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism. A review of 45 cases.

Ann. intern. Med. 46 (1957) 102-118.

783) SALLIS, J.D. u. DELUCA, H.F.

Parathyroid hormone interaction with the oxidative phosphorylation chain. *J. Biol. Chem.* 239 (1964) 4303-7.

784) SALLIS, J.D., DELUCA, H.F. u. RASMUSSEN, H.

Parathyroid hormone dependent uptake of inorganic phosphate by mitochondria. *J. Biol. Chem.* 238 (1963) 4098-102.

785) SALLIS, J.D., MARTIN, T.J., DELUISE, M. u. MELICK, R.A.

Relationship of the parathyroids and calcitonin in maintaining sulphate homeostasis.

Horm. Metab. Res. 2 (1970) 238-41.

786) SAMIY, A.H., HIRSCH, P.F. u. RAMSEY, A.G.

Localization of phosphaturic effect of parathyroid hormone in nephron of the dog. *Am. J. Physiol.* 208 (1965) 7377.

787) SAMIY, A.H., HIRSCH, P.F., RAMSAY, A.G. u. Mitarb.

Localization of the renal tubular action of parathyroid hormone. *Endocrinology* 67 (1960) 266-70.

788) SANDER, C.

Die Früh tetanie des jungen Säuglings als Ausdruck eines
transitorischen, idiopathischen Hypoparathyreoidismus.

Z. f. Kinderheilkunde 99 (1967) 211-23.

789) SANDSTRÖM, I.

Über eine neue Drüse beim Menschen und bei verschiedenen
Säugetieren. Upsala läkaref. förh. 15 (1880) 441.

790) SCOTT, J.T., DIXON, A.S.J. u. BYWATERS, E.G.L.

Association of hyperuricaemia and gout with hyperpara-
thyroidism. Brit. Med. J. 1 (1964) 1070.

791) SEIFERT, G.

Verkalkung und Calciphylaxe. Dtsch.med. Wschr. 90 (1965) 2334.

792) SEIFERT, G. u. SEEMANN, N.

Tertiärer Hyperparathyreoidismus.

Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 1943-6.

793) SELDINGER, S.I.

Localization of parathyroid adenoma by arteriography.

Acta radiol. (Stockh.) 42 (1954) 353-66.

794) SELYE, H.

On the stimulation of new bone-formation with parathyroid
extract and irradiated ergosterol.

Endocrinology 16 (1932) 547.

795) SHALLOW, Th. u. FRY, K.E.

Parathyroid adenoma. Surgery 24 (1948) 1020.

796) SHELLING, D.H.

The anatomy of the parathyroids in the parathyroids in
health disease 1935.

- 797) SHERWOOD, L.M. u. BASSETT, C.A.L.
Regulation of parathyroid hormone secretion in an in vitro system, s. Zit. 713, S 89.
- 798) SHERWOOD, L.M., HERRMANN, I. u. BASSETT, C.A.L.
In vitro studies of normal and abnormal parathyroid tissue Arch. Intern. Med. 124 (1969) 426-30.
- 799) SHERWOOD, L.M., HERRMANN, I. u. BASSETT, C.A.L.
Parathyroid hormone secretion in vivo: regulation by calcium and magnesium ions. Nature (Ldn) 225 (1970) 1056.
- 800) SHERWOOD, L.M., MAYER, G.P., RAMBERG, C.F. u. Mitarb.
Regulation of parathyroid hormone secretion: proportional control by calcium, lack of effect of phosphate. Endocrinology 83 (1968) 1043.
- 801) SHERWOOD, L.M., POTTS, J.T., CARE u. Mitarb.
Evaluation by radio immunoassay of factors controlling the secretion of parathyroid hormone: i.v. infusions of calcium and EDTA in the cow and goat. Nature (Ldn)209 (1966)52-4.
- 802) SHERWOOD, L.M., RODMAN, J.S. u. LUNDBERG, W.B.
Evidence for a precursor to circulating parathyroid hormone. Proc. Nat. Acad. Sci. 67 (1970) 1631-8.
- 803) SHETLAR, M.R., BRADFORD, R.H., JOEL, W. u. HOWARD, R.P.
s. Zit. 877
- 804) SIEGEL, E.T.
Effect of hormones on bone. Cornell Vet. 58 (1968)95-103.
- 805) SILINKOVA-MÁLKOVÁ, E.
The roentgenologic localization of parathyroid adenomata. Rad. diagn. (Berlin) 2 (1961) 51-60.
- 805a) SIGURDSSON, G. u. Mitarb.
Stilboestrol diphosphate in hypercalcaemia due to parathyroid carcinoma. Brit. Med. J. (1973) 27-28.

806) SIMMONS, P.

Quantitation of plasma proteins in low concentration
using RID. Clin. Chim. Acta 35 (1971) 53-7.

807) SIPPLE, J.H.

The association of pheochromocytoma with carcinoma of the
thyroid gland. Amer. J. Med. 31 (1961) 163.

808) SIROTA, J.H.

Renal tubule reabsorption of phosphate in hyperparathyroidism
before and after removal of parathyroid adenoma.

Fed. Proceed. 12 (1953) 133 (Abstr.).

809) SLATOPOLSKY, E., CAGLAR, S., PENNELL, J.P. u. Mitarb.

On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic
experimental renal insufficiency in the dog.

J. Clin. Invest. 50 (1971) 492-9.

810) SLEDGE, C.B. u. DINGLE, J.T.

Oxygen-induced resorption of cartilage in organ culture.
Nature (Ldn) 205 (1965) 140-1.

811) SMITH, H.M.

Evolution of chordate structure (An introduction to com-
parative anatomy) Holt, Rhinehart u. Winston Inc. 1960, S291.

812) SNAPPER, I., YARVIS, J.J., FREUND, H.R. u. GOLDBERG, A.F.

Hyperparathyroidism in identical twins, one of whom suffered
concomitantly of Boeck's Sarcoidosis.

Metabolism 7 (1958) 671-80.

813) SPENCER, H., LEWIN, I. u. SAMACHSON, J.

Absorption of calcium in hyper- and hypoparathyroidism.
s. Zit. 713, S. 54.

814) SJÖSTRÖM, U.

Der Citratgehalt im Blutserum.

Acta chir. Scand. 49 (1937) 1-226 (Suppl.)

815) SØRENSEN, O.H., FRIIS, Th., HINDBERG, I. u. NIELSEN, S.P.

The effect of calcitonin injected into hypercalcemic and normocalcemic patients. Acta med. Scand. 187 (1970) 183.

816) SUN, O.C.H., SHAY, H., SIPLET, H. u. GRUENSTEIN, M.

Effect of experimental athyroidism and hypothyroidism upon gastric secretion in the rat. Gastroenterology 27(1954) 189-200.

817) SUTHERLAND, E.W. u. RALL, T.W.

The relation of adenosine-3', 5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.

Pharmacol. Rev. 12 (1960) 265.

818) SCHAAF, M. u. KYLE, L.H.

Measurement of per cent renal phosphorus reabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism.

Am. J. Med. Sci. 228 (1954) 262.

819) SCHACHNER, S.H. u. RILEY, T.R.

Familial hyperparathyroidism. Arch. int. Med. 117(1966)417.

820) SCHACHTER, D.

in Symposium internationale sur l'osteomalacie 1965.

821) SCHACHTER, D., KOWARSKI, S. u. FINKELSTEIN, J.D.

Vitamin D₃: Direct action on the small intestine of the rat. Science 143 (1964) 143-4.

822) SCHACHTER, D., KIMBERG, D.V. u. SCHENKER, H.

Active transport of calcium by intestine: Action and bioassay of vitamin D. Am.J.Physiol.200(1961)1263-71.

- 823) SCHACHTER, D. u. ROSEN, S.M.
Active transport of Ca^{45} by the small intestine and its dependence on vitamin D.
Am. J. Physiol. 196 (1959) 357-62.
- 824) SCHÄFER, E.A.
The endocrine organs: An introduction to the study of internal secretions. Longmans, Green & Co.Ldn.(1916)23.
- 825) SCHAEFER, K., SCHAEFER, P. u. Mitarb.
Die Therapie des Hyperparathyreoidismus bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Dtsch.Med.Wschr.93(1968) 1018.
- 826) SCHATUM, S. u. NICHOLS, G.Jr.
Concerning pH gradients between the extracellular compartment and fluid bathing the bone mineral surface and their relation to calcium ion distribution.
J. Clin. Invest. 41 (1962) 1163-8.
- 826a) SCHEIDEGGER, J.J.
Une micro-méthode de l'immunoélectrophorèse.
Int. Arch. Allergy 7 (1955) 103.
- 827) SCHIELDS, T.W. u. STALEY, C.J.
Functioning parathyroid cysts.
Arch. Surg. (Chicago) 82 (1961) 937.
- 828) SCHIFF
Bericht über eine Versuchsreihe betreffend die Wirkungen der Exstirpation der Schilddrüse.
Rev. méd. de la Suisse Rom. 4 (1884) 66, 438.
- 829) SCHLAGENHAUFER
Zwei Fälle von Parathyreoidea-Tumoren.
Wien. klin. Wschr. 28 (1915) 1362.

- 830) SCHOPMAN, W., HACKENG, W.H.L. u. STEENDYK, C.
The purification of ¹²⁵I-glucagon of high specific activity for radioimmunochemical estimation of glucagon and a qualitative comparison of glucagon from different sources. *Acta endocr. (Kbh)* 54 (1967) 527.
- 831) SCHOPMAN, W., HACKENG, W.H.L. u. LEQUIN, R.M.
A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. *Acta Endocr. (Kbh)* 63 (1970) 643-654.
- 832) SCHWARTZ, A. u. JOHNSON, C.L.
Evaluation of basic protein and parathyroid hormone effects on mitochondria. *Fed. Proceed.* 27 (1968) 829.
- 833) SCHWARTZ, G.H., DAVID, D.S., RIGGIO, R.R. u. Mitarb.
Hypercalcaemia after renal transplantation. *Amer. J. Med.* 49 (1970) 42-51.
- 834) SCHWARZ, K.D., PIETSCH, P. u. Mitarb.
Nebenschilddrüsenadenom und toxisches Schilddrüsenadenom als endokrine Doppelerkrankung. *Med. Bild (Jena)* 11 (1968) 79-83.
- 835) SCHWICK, H.G.
Manufacture and control of specific antisera. *Immunol. Mechanisms in blood. Coag. Thromb. u. Hemostasis* (1971) 281.
- 836) STANBURY, S.W.
Bone disease in uremia. *Amer. J. Med.* 44 (1968) 714.
- 837) STANBURY, S.W. u. LUMB, G.A.
Metabolic studies of renal osteodystrophy: 1 Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in rickets, osteomalacia and hyperparathyroidism complicating chronic uremia and in the osteomalacia of the adult Fanconi syndrome. *Medicine* 41 (1962) 1-43.

- 838) STANBURY, S.W. u. LUMB, G.A.
Parathyroid function in chronic renal failure.
Quart. Med. J. 35 (1966) 1.
- 839) STEENBOCK, H. u. HERTING, D.C.
Vitamin D and growth. J. Nutr. 57 (1955) 449-68.
- 840) STEINBACH, H.L., GORDAN, G.S., EISENBERG, E. u. Mitarb.
Primary hyperparathyroidism: A correlation of roentgen
clinical and pathologic features of the disease.
Amer. J. Roentgenol. 86 (1961) 329-343.
- 841) STEINBACH, H.L. u. YOUNG, D.A.
The roentgen appearance of pseudohypoparathyroidism and
pseudopseudohypoparathyroidism, differentiation from other
syndromes associated with short metacarpals, metatarsals
and phalanges. Amer. J. Roentgen 97 (1966) 49.
- 842) STEINBERG, H. u. WALDRON, B.R.
Idiopathic hypoparathyroidism: An analysis of 52 cases
including the report of a new case.
Medicine 31 (1952) 133.
- 843) STEINER, A.L., GOODMAN, A.D. u. POWERS, S.R.
Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid
carcinoma, hyperparathyroidism and Cushings disease:
multiple endocrine neoplasia, type 2.
Medicine (Balt.) 47 (1968) 371.
- 844) STEINER, A.L., PAGLIARI, A.S., CHASE, L.R. u. KIPNIS, D.M.
Radioimmunoassay for cyclic nucleotides.
J. Biol. Chem. 247 (1972) 1114-20.
- 845) STEINER, R.E., FRASER, R. u. AIRD, I.
Operative parathyroid arteriography for location of para-
thyroid tumour. B. Med. J. 2 (1956) 400-1.

- 846) STERN, B.D., GLIMCHER, M.J. u. Mitarb.
Studies of collagen degradation during bone resorption in tissue culture. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 119(1965)577-83.
- 847) STERN, P.H.
Effects of hydrocortisone on parathyroid hormone-induced bone resorption in tissue culture.
Pharmacologist 9 (1967) 232.
- 848) STERN, P. u. BELL, N.
Effects of glucagon on serum calcium in the rat and one bone resorption in tissue culture.
Endocrinology 87 (1970) 111-17.
- 849) STERN, P.H. u. RAISZ, L.G.
An analysis of the role of serum in parathyroid hormone-induced bone resorption in tissue culture.
Exptl. Cell Res. 46 (1967) 106-20.
- 850) STEWART, G.S. u. BOWEN, H.F.
The parathyroid control of serum calcium independent of renal mediation. Endocrinology 48 (1951) 568-75.
- 850a) STOECKEL, M.E. u. PORTE, A.
Observations ultrastructurales sur la parathyroïde de souris: II Etude expérimentale.
Z. f. Zellforsch. 73 (1966) 503-20.
- 851) STOERK, H.C. u. ACETO, R.M. u. BUDZILOVICH, T.
Parathormone levels in serum of patients with hyperparathyroidism. J. Clin. Endocr. Metab. 26 (1966)668.
- 852) STOERK, H.C. u. CARNES, W.H.
The relation of dietary calcium: phosphate ratio to serum calcium and parathyroid volume. J.Nutr. 29 (1945) 43-50.

- 853) STOWERS, J.M., MICHIE, W. u. FRAZER, S.C.
A critical evaluation of the tri-sodium edetate test for hypoparathyroidism after thyroidectomy.
Lancet I (1967) 124-7.
- 854) STRAUS, F.H. u. PALOYAN, E.
The pathology of hyperparathyroidism.
Surg. Clin. N. Amer. 49 (1969) 27-42.
- 855) STRICKLER, J.C., THOMPSON, D.D. u. Mitarb.
Micropuncture study of inorganic phosphate excretion in the rat. *J. Clin. Invest.* 43 (1964) 1596.
- 856) STRÖM, L. u. WINBERG, J.
Idiopathic hypoparathyroidism.
Acta Paediat. Scand. 43 (1954) 574-81.
- 857) STROTT, C.A. u. NUGENT, C.A.
Laboratory test in the diagnosis of hyperparathyroidism in hypercalcemic patients.
Ann. Intern. Med. 68 (1968) 188-202.
- 858) TAITZ, L.S., ZARATE-SALVADOR, C. u. SCHWARTZ, E.
Congenital absence of the parathyroid and thymus glands in an infant (III & IV pharyngeal pouch syndrome).
Pediatrics 38 (1966) 412.
- 859) TALMAGE, R.V.
Studies on the maintenance of serum calcium levels by parathyroid action on bone and kidney.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 64 (1956) 326.

860) TALMAGE, R.V.

Morphological and physiological considerations in a new concept of calcium transport in bone.

Am. J. Anat. 129 (1971) 467-76.

861) TALMAGE, R.V., DOTY, S.B., COOPER, C.W. u. NEUNSWANGER, J.

Cytological and biochemical changes resulting from fluctuations in endogenous parathyroid hormone levels.

s. Zit. 878, S. 107-24.

862) TALMAGE, R.V. u. ELLIOTT, J.R.

Changes in extracellular fluid levels of calcium, phosphate and citrate ions in nephrectomized rats following parathyroidectomy. Endocrinology 59 (1956) 27-33.

863) TALMAGE, R.V. u. ELLIOTT, J.R.

Influence of parathyroids on intestinal absorption of radiocalcium and radiostrontium. Fed.Proceed. 17 (1958)160.

864) TALMAGE, R.V. u. KRAINTZ, F.W.

Progressive changes in renal phosphate and calcium excretion in rats following parathyroidectomy or parathyroid administration. Proc.Soc.Exptl.Biol.Med.87(1954)263.

865) TALMAGE, R.V., KRAINTZ, F.W., FROST, R.C. u. KRAINTZ, L.

Evidence for a dual action of parathyroid extract in maintaining serum calcium and phosphate levels.

Endocrinology 52 (1953) 318-23.

866) TALMAGE, R.V. u. TOFT, R.J.

The problem of control of the parathyroid secretion.

s. Zit. 878.

867) TASHJIAN, A.H.Jr., LEVINE, L. u. MUNSON, P.L.

Production of an antibody to bovine parathyroid hormone.

Biochem. biophys. Res. Commun. 8 (1952) 259.

- 868) TASHJIAN, A.H.Jr., LEVINE, L. u. MUNSON, P.L.
Immunoassay of parathyroid hormone by quantitative complement fixation. *Endocrinology* 74 (1964) 244-54.
- 869) TASHJIAN, A.H.Jr., LEVINE, L. u. MUNSON, P.L.
Immunochemical identification of parathyroid hormone in non-parathyroid neoplasma associated with hypercalcemia. *J. Exp. Med.* 119 (1964) 467.
- 870) TASHJIAN, A.H.Jr., ONTJES, D.A. u. GOODFRIEND, T.L.
Mechanism of action of parathyroid hormone: Effects of actinomycin D on hormone-stimulated movements in vivo and in vitro. *Biochem.biophys.Res.Comm.* 16 (1964) 209-15.
- 871) TASHJIAN, A.H.Jr., ONTJES, D.A. u. MUNSON, P.L.
Alkylation and oxidation of methionine in bovine parathyroid hormone: Effects on hormonal activity and antigenicity. *Biochemistry* 3 (1964) 1175.
- 872) TASHJIAN, A.H.Jr. u. VOELKEL, E.F.
Studies of the inactivation of thyrocalcitonin by serum. *s. Zit.* 616, S. 108-118.
- 873) TAYLOR, A.N. u. WASSERMAN, R.H.
A vitamin D₃-dependent factor influencing calcium binding by homogenates of chick intestinal mucoas. *Nature (Ldn)* 205 (1965) 243-50.
- 874) TENENHOUSE, A., MEIER, R. u. RASMUSSEN, H.
Parathyroid hormone and bone mobilization in vitro. *J. Biol. Chem.* 241 (1966) 1314-8.
- 875) TENENHOUSE, A., RASMUSSEN, H.
s. Zit. 660, S 392.

- 876) TEPPERMAN, H.M., L'HEUREUX, M.V. u. WILHELM, A.E.
The estimation of parathyroid hormone activity by its
effect on serum inorganic phosphorus in the rat.
J. Biol. Chem. 168 (1947) 151-65.
- 877) THE PARATHYROID
Hrsg. Greep u. Talmage. Blackwell 1961.
- 878) THE PARATHYROID GLANDS
Ultrastructure, secretion and function.
Gaillard, Talmage u. Budy (Hrsg). University of Chicago
Press Chicago (1965).
- 879) THIEBLAT, L., SIMONNET, H. u. BATAILLE, L.
Technique de dosage de l'hormone parathyroïdienne par la
méthode chronaximétrique.
Ann. Endocrinol. 15 (1954) 539-44.
- 880) THOMAS, W.C.Jr., CONNOR, T.B. u. MORGAN, H.G.
New Eng. J. Med. 260 (1959) 591.
Diagnostic considerations in hypercalcaemia.
- 881) THOMPSON, D. u. HIATT, H.H.
Renal absorption of phosphate in normal human subjects
and in patients with parathyroid disease.
J. Clin. Invest. 36 (1957) 550-6.
- 882) THORÉN, L. u. WERNER, I.
Hyperparathyroidism. Acta Chir. Scand. 135 (1969) 395-401.
- 883) TISELIUS, P., ENGFELDT, B., PORATH, J. u. Mitarb.
Some preliminary experiments with purified human para-
thyroid extracts. Metabolism 13 (1964) 929.

884) TOLNAI, S.

Effects of parathyroid hormone on bone acid hydrolases
in tissue culture. Can. J. Physiol. Pharmacol. 46 (1968) 261.

885) TORNEAUX, F. u. VERDUN, P.

Sur les premiers développements de la thyroïde, du thymus
et des glandules parathyroïdiennes chez l'homme.

Jour. de l'anat. et de la physiol. 33 (1897) 305.

886) TOVERUD, S.U.

in The transfer of calcium and strontium across biological
membranes. Wasserman (Hrsg) Acad. press N.Y. (1963) 341-58.

887) TOVERUD, S.U.

The effect of parathyroid hormone and vitamin D on serum
calcium in rats. Acta Physiol. Scand. 62 (1964) 391-406.

888) TRAEGER, J.P., ZECH, J.P., BERNHARDT, A. u. Mitarb.

Le métabolisme calcique chez les malades en dialyse
chronique. Acta Nephrol. Hop. Necker. 87 (1968).

889) TREACHER, R.J.

Bioassay of parathyroid hormone in rats by determination
of plasma calcium, urinary ³²P excretion and serum alkaline
phosphatase. J. Endocrinol. 35 (1966) 229-38.

890) TREMBLAY, G.

in The oncocytes. Bajurz u. Jasmin (Hrsg) Karger, N.Y.
(1969) 121.

891) TREMBLAY, G. u. CARTIER, G.E.

Histochemical study of oxidative enzymes in the human
parathyroid. Endocrinology 69 (1961) 658-661.

892) TREMBLAY, G. u. PEASE, A.G.E.

A cytochemical study of oxidative enzymes in the parathyroid oxyphil cell and their functional significance.
Brit. J. Exptl. Pathol. 40 (1959) 66-70.

893) TRIER, J.S.

The fine structure of the parathyroid gland.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4 (1958) 13.

894) TWEEDY, W.R.

Studies on the plasma calcium-raising principle of bovine parathyroid glands. J. Biol. Chem. 88 (1930) 649-57.

895) TWEEDY, W.R., BELL, W.R. u. VINCENT-RIOS, C.J.

Further chemical studies on a parathyroid hormone.
J. Biol. Chem. 108 (1935) 105.

896) TWEEDY, W.R. u. CAMPBELL, W.W.

The effect of parathyroid extract upon the distribution, retention and excretion of labelled phosphorus.
J. Biol. Chem. 154 (1944) 339-47.

897) TWEEDY, W.R. u. KOCH, F.C.

A suggested modification of the Kramer-Tisdall method for the microchemical estimation of ionizable calcium in blood plasma. J. Lab. Clin. Med. 14 (1929) 747.

898) TWEEDY, W.R. u. SMULLEN, J.J.

Studies on the plasma calcium-raising principle of bovine parathyroid glands. J. Biol. Chem. 92 (1931) 1_v.

899) TWEEDY, W.R. u. TORIGOE, M.

Chemical studies on a parathyroid hormone.
J. Biol. Chem. 99 (1932-33) 155.

900) UEHLINGER, E.

Hyperkalzämie-Syndrome. Münch.med.Wschr. 106 (1964) 692.

901) UEHLINGER, E.

Die Regulation des Kalziumstoffwechsels und primärer Hyperparathyreoidismus. Münch.Med.Wschr. 106 (1964) 685.

902) UNDERDAHL, L.O., WOOLNER, L.B. u. BLACK, B.M.

Multiple endocrine adenomas: Report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. J. Clin. Endocr. 13 (1953) 20.

902a) UNSICKER, K.

On the innervation of mammalian endocrine glands
(anterior pituitary gland and parathyroids)
Z. Zellforsch. 121 (1971) 283-291.

903) VAES, G.

Excretion of acid and of lysosomal hydrolytic enzymes during bone resorption induced in tissue culture by parathyroid extract. Exptl. Cell. Res. 39 (1965) 470-4.

904) VAES, G.

Studies on bone enzymes: Latency of acid hydrolases in bone. Biochem. J. 97 (1966) 393-402.

905) VAES, G.

Parathyroid hormone-like action of N⁶-2'-O-dibutyryl-adenosine-3', 5'-(cyclic) monophosphate on bone explants in tissue culture. Nature (Ldn) 219 (1968) 939-40.

906) VAES, G. u. JACQUES, P.

The assay of acid hydrolases and other enzymes in bone tissue. Biochem. J. 97 (1965) 380-8.

- 907) VAES, G. u. JACQUES, P.
Studies on bone enzymes: Cytoplasmic particles in bone cells. *Biochem. J.* 97 (1965) 389-92.
- 908) VAES, G. u. NICHOLS, G.Jr.
Metabolism of glycine 1-C¹⁴ by bone in vitro. Effects of hormones and other factors. *Endocrinology* 70 (1962) 546-55.
- 909) VAJDA, F.J.E., MARTIN, T.J. u. MELICK, R.A.
Destruction of bovine parathyroid hormone labelled with ¹³¹I by rat kidney tissue. *Endocrinology* 84 (1969) 162.
- 910) VAN REEN, R.
Metabolic activity in calcified tissues: Aconitase and isocitric dehydrogenase activities in rabbit and dog femurs. *J. Biol. Chem.* 234 (1959) 1951-4.
- 911) VAN REEN, R. u. LOSEE, F.L.
Organic composition of bone: Localization of isocitric dehydrogenase in femurs. *Nature* 181 (1958) 1543.
- 912) VASSALE, G. u. GENERALE, F.
Sur les effects de l'extirpation des glandes parathyreoides. *Arch. ital. de Biol., Par.* 26 (1891) 61-5.
- 913) VASSALE, G. u. GENERALE, F.
Sugli effetti dell' estirpazione delle ghiandole paratiroides. *Riv. di Patol. Nerv. e Ment., Firenze* 1 (1896) 95.
- 914) VERBELEY, v.T.
Beiträge zur Pathologie der branchialen Epithelkörperchen. *Virchow's Arch. f. path. Anat. usw.* 187 (1906) 80-105.
- 915) VIRCHOW, R.
in *Die krankhaften Geschwülste*, Berlin Hirschwald, 3 (1863-67) 13.

916) VOEGTLIN, C. u. MACCALLUM, W.G.

On the influence of various salts upon tetany following parathyroidectomy. J. Pharmac. exp. Ther. 2 (1911) 421.

917) WALKER, D.G.

Citric acid cycle in osteoblasts and osteoclasts.

Bull. John Hopkins Hosp. 108 (1961) 80-99.

918) WALKER, D.G. u. LAPIERE, C.M. u. GROSS, J.

a collagenolytic factor in rat bone promoted by parathyroid extract. Biochem. Biophys. Res. Commun. 15 (1964) 397-402.

919) WALKER, M.

Protein-binding of inorganic phosphate in plasma of normal subjects and patients with renal disease.

J. Clin. Invest. 39 (1960) 501-6.

920) WANG, C.A., REITZ, R.E., POLLARD, J.J. u. Mitarb.

Localization of hyperfunctioning parathyroids.

Am. J. Surg. 119 (1970) 462-4.

921) WARD, J.T., ADESOLA, A.D. u. WELBOURNE, R.B.

The parathyroids, calcium and gastric secretion in man and the dog. Gut 5 (1964) 173.

922) WARDENER, H.E. de

in The kidney, Churchill Ltd. London 1967.

923) WASSERMAN, R.H.

Vitamin D and the intestinal absorption of calcium.

N.Y. State J. Med. 64 (1964) 1329-32.

924) WASSERMAN, R.H. u. COMAR, C.L.

The parathyroids and the intestinal absorption of calcium, strontium and phosphate ions in the rat.

Endocrinology 69 (1961) 1074-9.

- 925) WASSERMAN, R.H. u. TAYLOR, A.N.
Vitamin D₃ inhibition of radiocalcium binding by chick intestinal homogenates. *Nature (Ldn)* 198 (1963) 30-2.
- 926) WASSERMAN, R.H. u. TAYLOR, A.N.
Vitamin D₃-induced calcium-binding protein in chick intestinal mucosa. *Science* 152 (1966) 791-93.
- 927) WASSERMAN, R.H. u. TAYLOR, A.N.
Vitamin D dependent calcium binding protein: Response to some physiological and nutritional variables.
J. Biol. Chem. 243 (1968) 3978-86.
- 928) WEIB, N.
Über Tetanie. *Vokmanns Samml. klin. Vortr. 7. Serie* 189 (1980) 1696.
- 929) WEISSMAN, G. u. DINGLE, J.T.
Release of lysosomal protease by ultraviolet irradiation and inhibition by hydrocortisone. *Exptl. Cell Res.* 25 (1961) 207-10.
- 930) WELLER, G.L.
Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man. *Contrib. to Embryol. Carnegie Instn. Wash.* No 141, 1933.
- 931) WELLS, H. u. LLOYD, W.
Effects of theophylline on the serum calcium of rats after parathyroidectomy and administration of parathyroid hormone. *Endocrinology* 81 (1967) 139-44.
- 932) WELLS, H. u. LLOYD, W.
Hypocalcaemic effect of imidazole in rats.
Endocrinology 83 (1968) 521.

933) WELLS, H. u. LLOYD, W.

Hypercalcaemic and hypophosphatemic effects of dibutyl cyclic AMP in rats after parathyroidectomy.

Endocrinology 84 (1969) 861.

934) WELSH, D.A.

On the parathyroid glands of the cat: A preliminary study in experimental pathology. J. Path.Bact. Cambridge 5 (1898) 202.

935) WELSH, D.A.

Concerning the parathyroid glands: A critical, anatomical and experimental study. J. Anat. Physiol. London 32 (1898) 292, 380.

936) WENSEL, R.H., RICH, C., BROWN, A.C. u. VOLMILER, W.

Absorption of calcium measured by intubation and perfusion of the intact human small intestine.

J. Clin. Invest. 48 (1969) 1763-1775.

937) WERMER, P.

Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in a large kindred: inherited multiple tumors and mosaic pleiotropism in man.

938) WERNLEY, M.

Diagnostik der Parathyreoidea-Erkrankungen.

Schweiz. med. Wschr. 97 (1967) 1234-9.

939) WEST, T.E.T., JOFFE, M., SINCLAIR, L. u. O'RIORDAN.

Treatment of hypercalcaemia with calcitonin.

940) WHANG, R. u. WELT, L.G.

Observations in experimental magnesium depletion.

J. Clin. Invest. 42 (1963) 305.

941) WIDROW, J.H., LEVINSKY, N.G.

The effect of parathyroid extract on renal tubular calcium reabsorption in the dog. J. Clin. Invest. 41 (1963) 2151.

942) WIJNBLOED, H.

Postoperative tetany: A study based upon 40 treated cases. Acta Endocr. 10 (1952) 1.

943) WILLIAMS, G.A., HARGIS, G.K., SEWELL, G.G., YAKULIS, V.

Immunologic studies of bovine parathyroid hormone.

Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 115 (1964) 61.

944) WILLIAMS, G.A., HENDERSON, W.J. u. BOWER, E.N.

Amino acid transport by rat parathyroid glands in vivo:

Effect of low calcium diet. Proc.Soc.Exptl.Biol.Med.

116 (1964) 651-3.

945) WILLS, M.R.

Value of plasma chloride concentration and acid-base status in the differential diagnosis of hyperparathyroidism from other causes of hypercalcaemia.

Journ.Clin.Pathol. 24 (1971) 219.

946) WILLS, M.R.

Fundamental physiological role of parathyroid hormone in acid-base homeostasis. Lancet II (1970) 802.

947) WILLS, M.R.

Normocalcaemic primary hyperparathyroidism.

Lancet 7704 (1971) 849-52.

948) WILLS, M.R. u. MCGOWAN, G.K.

Plasma-chloride levels in hyperparathyroidism and other hypercalcaemic states. B. Med. J. 1 (1964) 1153.

949) WILLS, M.R., PAK, C.Y.C. u. BARTTER, F.C.

The effect of parathyroid extract administration on gastro-intestinal calcium absorption in normal subjects.

Clin. Sci. 38 (1970) 17P.

950) WÖLFLE, A.

Weitere Beiträge zur chirurgischen Behandlung des Kropfes.

Wien. med. Wschr. 29 (1879) 758-60.

951) WÖLFLE, A.

Über die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit

Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe. Ein Monograph

Berlin 1880.

952) WOLINSKY, I. u. COHN, D.V.

Oxygen uptake and $^{14}\text{CO}_2$ yields from citrate, isocitrate and other carboxylic acids by control and parathyroid hormone-treated bone in tissue culture. Fed. Proceed. 27 (1968) 689.

953) WOOD, T.R. u. ROSS, W.F.

The ketene acetylation of the parathyroid hormone.

J. Biol. Chem. 146 (1942) 49.

954) WOODHEAD, J.S. u. O'RIORDAN, J.L.H.

The immunological properties of porcine parathyroid hormone.

J. Endocrinol. 49 (1971) 79-85.

955) WOODHEAD, J.S., O'RIORDAN, J.L.H., KEUTMANN, H.T. u. Mitarb.

The isolation and chemical properties of porcine parathyroid hormone. Biochemistry 10 (1971) 2787-92.

956) WOODHEAD, J.S., STOLTZ, M. u. O'RIORDAN, J.L.H.

The isolation and immunological properties of porcine parathyroid hormone. Clin. Sci. 38 (1970) 17P.

- 957) WOODHOUSE, N.J.Y., DOYLE, F.H. u. JOPLIN, G.F.
Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism.
Lancet 7719 (1971) 283-6.
- 958) WOODS, J.F. u. NICHOLS, G.Jr.
Collagenolytic factor in rat bone cells.
J. Cell. Biol. 26 (1965) 747-57.
- 959) WOOLNER, L.B., KEATING, F.R.Jr. u. BLACK, B.M.
Tumors and hyperplasia of parathyroid glands.
Cancer 5 (1952) 1069-88.
- 960) WYNN, C.H. u. WAHID, M.A.
The nature of the collagenolytic activity of rat liver
lysosomes. Biochem. J. 98 (1966) 10P.
- 961) YALOW, R.S. u. BERSON, S.A.
Immunoassay of endogenous plasma insulin.
J. Clin. Invest. 39 (1960) 1157.
- 962) YALOW, R.S. u. BERSON, S.A.
General principles of radioimmunoassay. in Radioisotopes
in medicine: in vitro studies. Hayes, Goswitz u. Murphey
(Hrsg) Oak Ridge US Atomic Energy Commission (1968)43-58.
- 963) YANESE, J.
Über Epithelkörperbefunde bei galvanischer Übererregbar-
keit der Kinder. Jahrb. f. kinderh., Ergzghft. 67(1908)57.
- 964) YEAGER, R.M. u. KREMENTZ, E.T.
Toluidine blue in identification of parathyroid glands
at operation. Ann. Surgery 169 (1969) 829.

- 965) YENDT, E.R. u. GAGNE, R.J.A.
 Detection of primary hyperparathyroidism, with special reference to its occurrence in hypercalcaemic females with "normal" or borderline serum calcium.
 Canad. med. Ass. J. 98 (1968) 331-6.
- 966) YENDT, E.R. u. JAWORSKI, Z.F.
 The relationship of urinary phosphate changes to parathyroid activity. s. Zit. 877, S. 439-59.
- 967) YOUNG, M.M. u. NORDIN, B.E.C.
 Effect of natural and artificial menopause on plasma and urinary calcium and phosphorus. Lancet II (1967) 113.
- 968) ZANELLI, J.M., LEA, D.J. u. NISBET, J.A.A.
 A bioassay method in vitro for parathyroid hormone.
 J. Endocrinol. 43 (1969) 33-46.
- 968a) ZAWISTOWSKI (1966)
 zit. von Unsicker s. 902a.
- 969) ZERLINSKA, M.
 Beiträge zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. Virchows Arch. f. path. Anat. 136 (1894) 170-94.
- 970) ZIEGLER, R.
 Parathormon, Kalzitinin und Erkrankungen des Knochens.
 Dtsch. med. J. 22 (1971) 160.
- 971) ZIEGLER, R., DELLING, G. u. PFEIFFER, E.F.
 Über die parathyreotoxische Krise: eine Komplikation des primären Hyperparathyreoidismus. Verh.d.deutsch.Ges.f. inn. Med. 76 (1970) 499-504.

972) ZIEGLER, R., DELLING, G. u. PFEIFFER, E.F.

The secretion of calcitonin by the perfused ultimobran-
chial gland of the hen. 2nd. Symp. on Calcitonin and the
C-Cells London (1969) 301-310. Heinemann 1970.

973) ZIEGLER, R., MINNE, H., LENNER, B. u. PFEIFFER, E.F.

Über die biologische Bestimmung von PTH mit Hilfe der
Ausscheidung von ^{32}P durch die parathyreoidektomierte
Ratte in Äthanolnarkose. Endokrinologie 51 (1967) 54-66.

974) ZISMAN, E., BUCKLE, R.M., DEFTOS, L.J. u. Mitarb.

Production of parathyroid hormone by metastatic para-
thyroid carcinoma. Amer. J. Med. 45 (1968) 619.

975) ZULL, J.E., CZARNOWSKA-MISZTAL, E. u. DELUCA, H.F.

On the relationship between vitamin D action and actinomy-
cin processes. Proc. Natl. Acad. Sci. US 55 (1966) 177-84.

976) ZULL, J.E., CZARNOWSKA-MISZTAL, E. u. DELUCA, H.F.

Actinomycin D inhibition of vitamin D action.
Science 149 (1965) 182-4.

LEBENS LAUF

Am 13. Oktober 1935 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Donald Simmons und seiner Ehefrau Alma geb. Gould in Melbourne/Australien geboren. Nach 8 Jahren Grundschulausbildung in East Malvern/Melbourne/Australien besuchte ich von 1949 bis 1953 die Städtische Melbourne High School in South Yarra und im Dezember 1953 konnte ich mit dem Abitur abschließen. Nach einem 4-jährigen Studium bestand ich im Pharmacy College of Victoria das Diplom-Pharmazie-Examen im Dezember 1957. Im Januar 1958 wurde ich als Apotheker staatlich anerkannt. Während der folgenden 6 Jahre arbeitete ich als Apotheker in Apotheken und Krankenhäusern. Um mich weiterbilden zu können, trat ich im April 1964 bei Australian Hoechst Ltd. ein. Dort war ich zuerst für die naturwissenschaftliche Ausbildung von pharmazeutischen Vertretern und später für Behringwerke-Erzeugnisse und Information in der Medizinischen Abteilung verantwortlich. Zum Studium in Deutschland verließ ich Australien im April 1970 und erlernte die deutsche Sprache in einem Kursus des Goethe-Institutes Brilon. Am 1. September 1970 wurde ich in der Forschungsabteilung der Behringwerke AG als wissenschaftlicher Mitarbeiter eingestellt und hatte dort die Gelegenheit, meine Doktorarbeit fertigzustellen.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Braasch
Golenhofen
Haberich
Hensel
Karlson
Koransky
Schachtschabel
Schmid
Schneider
Schwick
Sekeris
Wiegandt

